
МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Кафедра фармакологии

БАЗИСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Под редакцией
проф. Г.И. Дьячука, доц. Т.П. Вишневецкой

Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова
2014

УДК 615 (075.8)

ББК 52.81

Б17

Б17 **Базисная фармакология** : учебное пособие / под ред. Г.И. Дьячука, Т.П. Вишневецкой. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 288 с.

Авторский коллектив:

*сотрудники кафедры фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова
д-р мед. наук профессор Г.И. Дьячук, канд. мед. наук доцент Т.П. Вишневецкая,
канд. мед. наук доцент Г.Я. Лапкина, д-р мед. наук доцент С.Н. Прошин,
канд. мед. наук доцент А.А. Слобожанин*

Учебное пособие предназначено для студентов III–VI курсов медицинских и фармацевтических вузов, изучающих фундаментальные проблемы фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии, и может быть использовано врачами-интернами, ординаторами и провизорами. Материалы пособия подобраны с учетом преемственности и непрерывности обучения фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии, соответствуют учебным программам и рекомендациям Единой методической системы обучения для организации самостоятельной работы студентов в учебное и внеаудиторное время, направлены на совершенствование практических навыков для решения конкретных задач фармакотерапии и клинической фармакологии.

Основное внимание уделено содержанию практических занятий, где в доступной форме изложены современные данные о лекарственных средствах (классификация, механизмы действия, принципы назначения, показания к применению, возможные побочные эффекты и др.).

Цель издания – помочь студентам медицинского вуза овладеть основным объемом информации по фармакологии.

Рецензенты: д-р мед. наук профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГК ВОУ ВПО ВМА им. С.М. Кирова МО РФ П.Д. Шабанов, д-р мед. наук профессор, заведующий кафедрой фармакологии СПбГХФА С.В. Оковитый.

Ответственный за выпуск – доцент Т.П. Вишневецкая.

Данное пособие представляет собой интеллектуальную собственность. Авторские права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования или сохранения информации без письменного разрешения издательства.

Утверждено в качестве учебного пособия методическим советом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 2 от 23 мая 2014 г.

УДК 615(075.8)

ББК 52.81

ISBN 978-5-89588-052-4

© Коллектив авторов, 2014

© Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014

Фармакология знакомит медика с главным его оружием, что первое по универсальности лечебное воздействие – введение в организм больного лекарственных препаратов

И.П. Павлов

ВВЕДЕНИЕ

Высокий темп развития фармакологии привел к тому, что практическая медицина обогатилась многочисленными высокоэффективными лекарственными средствами. Фармакотерапия остается универсальным методом лечения большинства заболеваний, и знание фармакологии необходимо врачу любой специальности.

Появление новых групп лекарственных препаратов и расширение их ассортимента, а также дефицит сведений о механизме их действия явились предпосылкой для систематизации этих данных и включения их в руководство. Руководство создано с целью оказания действенной помощи студенту в усвоении сложного и трудоемкого материала по фармакологии. В нем систематизированы, обобщены и конкретизированы сведения по основным группам лекарственных препаратов, применяемых в медицинской практике, и содержатся фундаментальные данные по фармакологии с некоторыми элементами фармакотерапии и клинической фармакологии.

В руководстве представлены материалы по 33 темам, которые включают разделы по рецептуре различных лекарственных форм, вопросам общей фармакологии, препаратам, влияющим на синаптическую передачу нервного импульса в периферической нервной системе, веществам, влияющим на ЦНС. Отражены также сведения об органотропных средствах и препаратах, влияющих на внутреннюю среду организма, противоинфекционных и противопаразитарных средствах. В руководстве представлена новая тема, не предусмотренная программой, – «Фармакология средств, применяемых у беременных и новорожденных». Знания по данной проблеме крайне необходимы врачу общей практики. Кроме того, включены материалы, не вошедшие в предыдущие учебные пособия: иммуностропные средства, средства лечения патологии кислотно-основного баланса, дисгидрий, препараты для коррекции нарушений мозгового и периферического кровотока, нейроцитопротекторы.

Все темы практических занятий изложены по единой схеме и включают разделы: цель занятия, конкретные задачи (студент должен знать, студент

должен уметь), мотивация, задания для самоподготовки, вопросы для самоподготовки, содержание темы, учебно-исследовательская работа студента, ситуационные задачи. Для каждого занятия предусмотрены следующие этапы: контроль исходного уровня знаний, формирование и осмысление ключевых понятий, приобретение навыков практического применения препаратов, контроль итогового уровня знаний.

Каждому этапу соответствует определенная система контроля усвоения знаний: написание рецептов, обсуждение основных вопросов темы, решение врачебных и ситуационных задач, тестовых заданий, которые разработаны коллективом кафедры.

Согласно программе по фармакологии в руководство включены материалы по 5 итоговым занятиям, где обобщены все темы практических занятий.

Список основной и дополнительной литературы позволит студенту подготовиться к занятиям и выполнить задания для самоподготовки.

Тема 1. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ РЕЦЕПТУРУ.

ТВЕРДЫЕ И МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Цель занятия: ознакомиться с общей рецептурой, структурой рецепта; иметь представление о видах лекарственных форм; изучить правила выписывания твердых и мягких лекарственных форм.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- основные сведения о рецептуре;
- определение и значение рецепта;
- формы рецептурных бланков;
- структуру рецепта;
- определение магистральных и официальных прописей;
- понятие о Государственной фармакопее;
- виды лекарственных форм;
- формообразующие вещества;
- правила выписывания рецептов и принципы изготовления основных видов твердых (порошки, таблетки, драже, капсулы, гранулы, карамели, мембранулы) и мягких (мази, пасты, суппозитории, пластыри, гели, кремы) лекарственных форм.

Студент должен уметь: выписать препарат в твердой и мягкой лекарственных формах соответственно существующим правилам прописи.

Мотивация. Знание характеристики и правил прописывания твердых и мягких лекарственных форм дает возможность врачу грамотно выписать препарат в соответствующей лекарственной форме в зависимости от характера патологического процесса.

Задания для самоподготовки. Выписать рецепты: 10 порошков дибазола по 0,02; 20 порошков дифенгидрамин (димедрол) по 0,02 в желатиновых капсулах; присыпку, состоящую из 10% стрептоцида и 5% оксида цинка; 10 таблеток нитроглицерина по 0,0005; 20 официальных таблеток «Никверин»; 50 драже хлорзепида по 0,01; 100 г гранул уродана; 10% мазь оксида цинка; глазную мазь, содержащую 1% левомецетина; 10 ректальных суппозиторий, содержащих по 0,01 анестезина; 10 официальных вагинальных суппозиторий «Бетиол»; 10% пасту, содержащую ихтиол на ланолине и вазелине поровну.

Вопросы для самоподготовки

1. Основные сведения о рецептуре. Определение и значение рецепта.
2. Понятие о Государственной фармакопее.

3. Структура рецепта.
4. Виды лекарственных форм.
5. Магистральные и официальные прописи.
6. Формообразующие вещества.
7. Характеристика и принципы изготовления основных видов твердых лекарственных форм (порошки, таблетки, драже, капсулы, гранулы).
8. Правила выписывания твердых лекарственных форм.
9. Характеристика и особенности приготовления мягких лекарственных форм (мази, пасты, суппозитории, пластыри).
10. Правила выписывания мягких лекарственных форм в сокращенных и развернутых формах.

Содержание занятия

Общая рецептура – это раздел фармакологии о правилах выписывания препаратов в различных лекарственных формах.

Рецепт – юридический документ, письменное обращение врача в аптеку об отпуске больному лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозировке с указанием способа его употребления.

Структура рецепта:

- *Inscriptio* – вступительная часть рецепта;
- *Substantio materialium* – материальная часть рецепта;
- *Subscriptio* – указание о приготовлении лекарства нужным способом в необходимом количестве;
- *Signatura* – предписание о способе и времени употребления лекарства;
- *Nomen medici* – подпись врача.

Формы рецептурных бланков:

- для отпуска лекарственных средств за полную стоимость или бесплатно льготным категориям людей;
- для отпуска наркотических и приравненных к ним лекарственных средств.

Основные лекарственные формы:

- твердые – порошки, таблетки, драже, капсулы, гранулы;
- мягкие – мази, пасты, суппозитории, пластыри;
- жидкие – линименты, растворы, слизи, эмульсии, суспензии, настои и отвары, настойки и жидкие экстракты, микстуры, лекарственные сборы;
- формы для инъекций;
- прочие – аэрозоли, пленки.

Государственная фармакопея – свод стандартов и норм, определяющих качество лекарственных средств, имеет законодательный характер.

Прописи лекарственных веществ могут быть:

– официальные – препараты определенного состава, приведенные в Государственной фармакопее и выпускаемые химико-фармацевтической промышленностью;

– магистральные – лекарственные средства, изготавливаемые по рецептам, составленным по усмотрению врача.

Существуют сокращенные и развернутые (с перечислением ингредиентов) рецептурные прописи.

Формообразующие вещества:

1) порошкообразные – тальк, крахмал, окись цинка, глина белая, сахар;

2) мягкие:

а) животного происхождения – свиной жир очищенный, желатин, безводный и водный ланолин, спермацет;

б) продукты переработки нефти – вазелин, парафин, масло вазелиновое;

в) растительные масла – оливковое, подсолнечное, льняное, масло какао, жир коричника японского;

3) жидкие: дистиллированная вода, спирт этиловый, глицерин, жидкие масла.

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Порошки. Простые и сложные, разделенные и неразделенные, для наружного и внутреннего применения. Правила выписывания.

Особенности:

– если препарат в дозе меньше 0,1 – добавляют сахар в количестве 0,2;

– рецепт на порошки, полученные из частей растений, начинают писать с названия лекарственной формы;

– порошки летучие и гигроскопичные отпускают в вощаной или парафинированной бумаге.

Капсулы. Виды капсул: желатиновые, крахмальные, кератиновые, глютоидные, из полимеров. Правила выписывания порошков и масел в капсулах. Рецепт официальных капсул начинают писать с названия лекарственной формы.

Таблетки. Простые и сложные. Таблетки в оболочках. Официальные формы прописи. Принципы изготовления.

Драже. Правила выписывания. Официальные формы. Пропись сокращенная.

Гранулы. Официальные лекарственные формы для внутреннего применения. Гранулы назначают дозировочными ложками. Правила выписывания.

Карамели. Твердые лекарственные формы, приготовленные путем смешивания лекарственных веществ с сахаром и патокой с добавлением красящих, вкусовых и ароматических добавок.

Пастилки (троше). Твердые лекарственные формы в виде плотных масс плоской формы, получаемые путем смешивания лекарственных веществ с сахаром и слизями.

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мазь. Простые и сложные мази. Для приготовления мазей используют одно или несколько формообразующих веществ. Для глазных мазей применяют основу, состоящую из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина. Применяются развернутые и сокращенные формы прописывания.

Паста – густая мазь, содержащая порошкообразных веществ не менее 25% и не более 50% от общего количества. Если основного вещества менее 25%, то добавляют индифферентные порошки (крахмал, тальк).

Суппозитории. Дозированные мягкие лекарственные формы, применяемые ректально или вагинально. Наиболее часто применяют следующие основы для свечей: желатино-глицериновые (смесь желатина, глицерина и воды) и мыльно-глицериновые (сплав медицинского мыла и глицерина). Правила выписывания суппозитория в виде магистральных и официальных прописей.

Задания на закрепление практических навыков. Выбрать из общего количества различных лекарственных форм:

- твердые и мягкие лекарственные формы,
- разделенные и неразделенные,
- для наружного и внутреннего применения,
- официальные и магистральные формы,
- простые и сложные.

Тема 2. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Цель занятия: изучить правила прописывания, особенности приготовления и отпуска жидких лекарственных форм.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- виды и практическое применение жидких лекарственных форм (линименты, растворы, слизи, эмульсии, суспензии, настои и отвары, настойки и жидкие экстракты, микстуры, лекарственные сборы, формы для инъекций);
- растворы для наружного, внутреннего применения и для инъекций;
- характеристику галеновых и новогаленовых препаратов;
- правила прописывания жидких лекарственных форм в виде официальных и магистральных прописей.

Студент должен уметь выписать препарат в любой жидкой лекарственной форме в соответствии с существующими правилами прописи.

Мотивация. Знание характеристики и правил прописывания жидких лекарственных форм дает возможность врачу грамотно выписать препарат в соответствующей форме в зависимости от проявления патологического процесса.

Задания для самоподготовки. Выписать рецепты: водный раствор для промывания глаз, содержащий 1% борной кислоты; глазные капли с ацеклидином (3%); раствор калия хлорида внутрь столовыми ложками (0,5); капли внутрь, содержащие атропина сульфат (0,001); настой травы горицвета (1:30); жидкий экстракт калины по 25 капель на прием; масляная эмульсия для лечения ран, содержащая 5% стрептоцида; линимент, содержащий 20 частей хлороформа и 40 частей масла беленного; лекарственный сбор, содержащий *folium Menthae*, *radix Valerianae*, *fructus Foeniculi*, взять поровну; столовую ложку сбора заварить как чай, принимать по $\frac{1}{4}$ стакана 2 раза в день; 25% раствор глюкозы во флаконе для внутривенных инъекций по 10 мл; раствор галоперидола в ампулах (0,005); официальный раствор панангина в ампулах по 10 мл; порошок мономицина во флаконе (0,5) – раствор для внутримышечных инъекций; гепарин во флаконе по 5 мл (в 1 мл – 5000 ЕД) – раствор для внутривенных инъекций.

Вопросы для самоподготовки

1. Характеристика и особенности линиментов. Формы прописывания.
2. Правила выписывания и характеристика растворов для наружного и внутреннего применения.
3. Растворы для инъекций. Формы выпуска. Правила выписывания.

4. Настои, отвары, лекарственные сборы, настойки и экстракты. Различия в их приготовлении.
5. Микстуры. Общая характеристика микстур.
6. Эмульсии, суспензии, слизи. Приготовление, способы назначения.
7. Понятие о галеновых и новогаленовых препаратах.

Содержание занятия

Жидкие лекарственные формы. Растворы. Состоят из основного вещества и растворителя (дистиллированная вода, спирт, глицерин и жидкие масла). Растворы для внутреннего применения, дозируемые ложками, выписывают в развернутой форме.

Правило расчета количества действующего вещества на весь объем раствора: разовую дозу умножить на количество приемов.

Водные растворы, дозируемые каплями, выписывают в сокращенной и развернутой формах, исходя из расчета: в 1 мл воды – 20 капель.

Слизь. Это растворы высокомолекулярных соединений, представляют собой вязкие, клейкие жидкости из корня алтея, крахмала, камедей абрикосовой и аравийской. Все слизи официальные.

Эмульсии: масляные и семенные. Состав масляной эмульсии: 2 части масла, 1 часть эмульгатора, 17 частей воды. Формы прописи: сокращенная и развернутая. Эмульсии используют для внутреннего и наружного применения. Семенные эмульсии получают путем растирания с водой семян льна, тыквы, сладкого миндаля, земляного ореха. Выписывают в сокращенном виде.

Настои и отвары – водные извлечения из растительного сырья. Отличаются по способу приготовления. Выписывают только в сокращенной форме с указанием массо-объемной концентрации.

Настойки и жидкие экстракты (галеновые препараты) – спиртовые и спирто-эфирные извлечения и вытяжки из растительного сырья. Эти формы официальные. Дозируют каплями в зависимости от активности.

Новогаленовые препараты – высокоочищенные от балластных веществ водно-спиртовые, спирто-хлороформные и другие извлечения из растительного сырья. Их применяют внутрь и парентерально. При выписывании таких препаратов указывают только их название и количество (например, адонизид, лантозид).

Микстуры получают при растворении или смешивании в различных жидких основах нескольких твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей. Они содержат 3 или более ингредиента, выписывают их только в развернутом виде.

Лекарственные сборы – смеси нескольких видов измельченного растительного лекарственного сырья. Выписывают в развернутом виде с указани-

ем способа приготовления. Официальные – сокращенным способом с указанием назначения (желудочный, противоастматический и т. п.)

Лекарственные формы для инъекций должны быть стерильными, апиrogenными и в ряде случаев изотоничными. В качестве растворителей используют воду для инъекций, изотонический раствор натрия хлорида, некоторые растительные масла, разведенный спирт этиловый (33%), 5% раствор глюкозы, 0,5% раствор новокаина. Формы выпуска: ампулы и флаконы.

Линименты (жидкие мази) используют для наружного применения. В качестве формообразующих веществ применяют различные жидкие масла (касторовое, оливковое, подсолнечное, беленное и др.). Выписывают в сокращенной и развернутой формах.

Задания на закрепление практических навыков. Выбрать из общего количества различных лекарственных форм:

- препараты для наружного и внутреннего применения,
- лекарственные формы для инъекций,
- галеновые и новогаленовые препараты,
- официальные и магистральные лекарственные средства.

Разные лекарственные формы. *Пленки* – стерильные полимерные пленки, содержащие лекарственные вещества в определенных дозах и растворимые в слезной или слюнной жидкости.

Аэрозоли – аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой является воздух, газ или смесь газов, а дисперсионной фазой – частицы твердых или жидких веществ величиной от одного до нескольких десятков микрон. В медицинской практике аэрозоли используют для ингаляции и для местного применения.

Тема 3. ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ОБЩЕЙ РЕЦЕПТУРЕ

Цель занятия: обобщить и закрепить навыки по прописыванию твердых, мягких и жидких лекарственных форм.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- определение, значение и структуру рецепта;
- виды лекарственных форм, их применение;
- правила выписывания рецептов в различных лекарственных формах.

Студент должен уметь выписать препарат в любой лекарственной форме соответственно существующим правилам прописи.

Мотивация. Знание общей рецептуры дает возможность врачу выписывать препараты в любой лекарственной форме.

Задания для самоподготовки

1. Выписать рецепты в твердой, мягкой и жидкой лекарственных формах по теме «Общая рецептура».
2. Выполнить задания (Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии / под ред. Д.А. Харкевича. – М. : М.И.А, 2013. – С. 12–19).

Вопросы для самоподготовки

1. Основные сведения о рецептуре.
2. Виды лекарственных форм, их применение.
3. Особенности приготовления различных лекарственных форм, формообразующие вещества.
4. Правила выписывания твердых, мягких и жидких лекарственных форм в сокращенном и развернутом видах.
5. Правила выписывания официальных лекарственных форм.

Содержание занятия

Студент должен выписать 15 рецептов по разным лекарственным формам.

Образец билета с заданием

Digitoxinum (0,0001) – таблетки; Benzylpenicillini natrium (1 000 000 ЕД) – порошок во флаконе для внутримышечного применения; «Nicoverinum» – официальные таблетки; Acidum Salicylicum (5%) – мазь; Anaesthesinum (5%) – паста; Metranidasolum (0,5) – вагинальные свечи; Zinci sulfas (0,25%) –

глазные капли; *Herba Adonidis vernalis* (1 : 30) – настой с добавлением *Natrii bromidi* (0,3) – внутрь столовыми ложками; *Ferrum-Lek* (2 мл) – официальный препарат для внутримышечных инъекций; *Insulinum* во флаконах по 5 мл (40 ЕД в 1 мл) – для подкожного введения.

После проверки работы и индивидуального обсуждения выписанных рецептов проводится разбор типичных ошибок.

Дается общее заключение по результатам проверки практических навыков составления и прописывания препаратов в различных лекарственных формах.

Тема 4. ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Цель занятия: изучить общие закономерности, возникающие в организме под влиянием лекарственных веществ, учитывая анатомические, физиологические и биохимические данные. Установить возможность направленного воздействия на организм фармакологических средств с целью диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- содержание фармакологии как науки;
- виды действия лекарственных веществ на организм;
- понятие о фармакокинетике и фармакодинамике;
- виды лекарственной терапии;
- возможные механизмы действия лекарственных средств;
- факторы, определяющие действие фармакологических веществ в организме: со стороны организма, со стороны химических веществ, со стороны внешней среды;
- понятие о хронофармакологии;
- пути введения лекарств в организм;
- понятие о дозах;
- реакции, проявляющиеся при повторном применении лекарственных веществ;
- явления, возникающие при комбинированном введении веществ.

Студент должен уметь:

- дать определение фармакологии как науки;
- разбираться в фармакокинетических и фармакодинамических вопросах;
- правильно выбрать путь введения и дозу лекарственных средств;
- предположить, какие могут возникнуть реакции при повторном введении лекарственных веществ;
- охарактеризовать явления, возникающие при комбинированном применении лекарственных препаратов.

Мотивация. Знание основных закономерностей воздействия лекарственных препаратов на живой организм дает возможность врачу правильно их использовать в медицинской практике.

Вопросы для самоподготовки

1. Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных веществ.
2. Основные факторы со стороны организма, влияющие на скорость, характер и выраженность фармакологического эффекта.

3. Основные факторы со стороны химического агента, влияющие на скорость, характер и выраженность фармакологического эффекта.
4. Факторы внешней среды, определяющие реакцию организма на лекарственное вещество.
5. Понятие о хронофармакологии.
6. Возможные механизмы действия фармакологических средств.
7. Пути введения и выведения лекарственных веществ.
8. Характеристика энтеральных и парентеральных путей введения лекарственных веществ.
9. Пути введения веществ в порядке убывающей точности дозировки и скорости создаваемой концентрации веществ в крови.
10. Определение средней терапевтической, высшей разовой, ударной и курсовых доз.
11. Терапевтическое и социальное значение курсовых доз.
12. Понятие о терапевтической широте.
13. Явления, наблюдаемые при повторном приеме лекарств.
14. Виды взаимодействия лекарственных веществ.
15. Виды биотрансформации лекарственных средств.

Содержание занятия

Фармакология – наука об управлении жизнедеятельностью организма с помощью лекарственных средств. Изучает качественные и количественные изменения, возникающие в живом организме под влиянием биологически активных веществ, с целью использования их в медицинской практике.

Фармакокинетика изучает механизмы всасывания, распределения в организме человека, метаболизма и выведения лекарственных веществ.

Фармакодинамика изучает локализацию и механизм действия, а также биологические эффекты, вызываемые лекарственными веществами.

Виды лекарственной терапии: профилактическая, заместительная, этиотропная, симптоматическая, патогенетическая, антидотная.

Хронофармакология изучает и разрабатывает закономерности взаимодействия лекарственных средств и организма с учетом биоритмов. Устанавливает принципы и правила применения лекарственных средств с учетом биоритмов отдельных систем организма, времени суток, сезона года и других ритмов, а также занимается изысканием лекарственных средств или разрабатывает схемы применения их для профилактики и лечения нарушений биоритмов (десинхронозов).

Кроме того выделяют:

– хронокинетика – ритмические изменения во всасывании, распределении, метаболизме, выведении лекарственных веществ (ЛВ) в разное время суток;

- хронестезия – изменения чувствительности органов к какому-либо ЛВ в зависимости от биоритмов (временной организации);
- хронергия – ритмические колебания величины и продолжительности фармакологического эффекта в зависимости от временной организации;
- хроноterapia – поиск оптимальных схем лечения заболеваний, исходя из временной динамики патологического процесса (хронопатологии).

Примеры.

1. Для большинства антигипертензивных средств наиболее эффективен их прием в 15–17 ч (в это время начинается подъем АД с максимумом в 18–20 ч).
2. Прием фуросемида больными с сердечно-сосудистой недостаточностью вызывает максимальный диурез в 10 ч, наибольшее выделение калия – в 17 ч, натрия – в 13 ч.
3. Прием глюкокортикоидов больными болезнью Аддисона должен быть в 7 и 12 ч, с бронхиальной астмой – в 8 и 15 ч (в это время выраженность побочных эффектов минимальна).

Основные виды действия лекарственных веществ

1. По локализации эффекта – местное, резорбтивное (центральное и периферическое), рефлекторное.
2. По характеру эффекта – главное и побочное.
3. По специфичности действия: общее и избирательное.
4. По направленности – тонизирующее, стимулирующее, седативное, угнетающее, парализующее.
5. По прочности связывания с мишенью: обратимое и необратимое.

Побочные эффекты лекарственных веществ

1. Нежелательные эффекты препарата в процессе лечения.
2. Тяжелые, опасные эффекты при использовании ЛВ в терапевтических (профилактических, диагностических) дозах.

Причинами побочных эффектов являются: особенности действия ЛВ, неадекватность выбора ЛВ, способ применения ЛВ, взаимодействие нескольких лекарственных средств.

Побочные эффекты ЛВ могут быть обусловлены:

1. Природой химического вещества – фенobarбитал вызывает сонливость, морфин и дигоксин – рвоту, диуретики – гипокалиемию, симпатолитики – импотенцию и т. д.
2. Непрямым последствием после первичного действия ЛВ – антибиотики приводят к развитию дисбактериоза и оппортунистических инфекций, гипокалиемия – к повышению токсичности диуретиков и сердечных гликозидов.

3. Токсичностью (существенным превышением дозы), в результате прямого действия препарата, например: парацетамол повреждает ткань печени, гентамицин – слуховой и зрительный нервы.

4. Аллергические реакции – результат взаимодействия ЛВ (или нелекарственных веществ в составе лекарственной формы) или их метаболитов с организмом человека, в результате чего при повторном введении препарата развивается аллергический процесс.

5. Мутагенное действие – способность ЛВ повреждать генетический аппарат зародышевых клеток.

6. Канцерогенное действие – способность ЛВ провоцировать развитие злокачественных опухолей.

Факторы, определяющие действие фармакологических веществ в организме:

– со стороны живого организма – пути введения лекарственных средств, пол, возраст, масса тела, уровень функционирования физиологических систем, генетические особенности, патологические состояния, характер питания, беременность, употребление алкоголя, табакокурение;

– со стороны химического агента – химическое строение, количество, физико-химические свойства (растворимость, агрегатное состояние, дисперсность и т. д.), лекарственная форма, повторность введения, частота и длительность воздействия, комбинация с другими лекарственными препаратами;

– факторы внешней среды – время года, суток, климатические и метеорологические условия и т. д.



Основные механизмы всасывания: пассивная диффузия, активный транспорт, фильтрация, пиноцитоз.

Возможные механизмы действия лекарственных средств представлены в табл. 1.

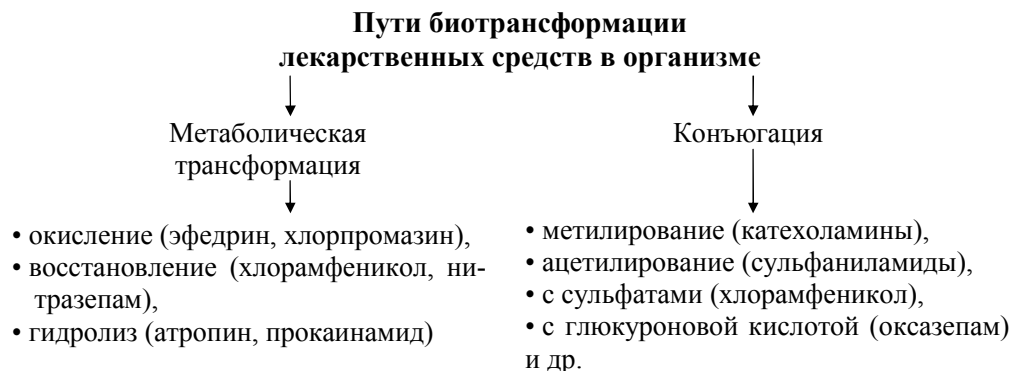
Таблица 1

Возможные механизмы действия лекарственных средств

Механизмы действия	Пример
Взаимодействие со специфическими рецепторами: возбуждение рецепторов	Холиномиметики – пилокарпин Адреномиметики – эпинефрин (адреналин) Дофаминомиметики – допамин
блокада рецепторов	Холинолитики – атропин Адренолитики – пропранолол (анаприлин) Антигистаминные препараты – дифенгидрамин (димедрол) Дофаминоблокаторы – метоклопрамид (церукал)
Изменение активности ферментов: синапсов	Антихолинэстеразные препараты – неостигмин (прозерин), ФОС Ингибиторы МАО – ниламид Активаторы МАО – резерпин
тканей макроорганизма	Активаторы фибринолиза – альтеплаза Ингибиторы АПФ – каптоприл Ингибиторы ЦОГ – ацетилсалициловая кислота (аспирин) Ингибиторы H^+ , K^+ -АТФ-азы – омепразол Ингибиторы транспептидазы – бензилпенициллин, ДНК-полимеразы – ацекловир, фенитоин
бактерий и вирусов	
Влияние на микросомальные ферменты печени: индукция	Барбитураты, фенитоин (дифенин), карбамазепин, рифампицин, зиксорин, алкоголь (малая доза)
ингибирование	Аминазин, бутадиион, изониазид, хлорамфеникол (левомецетин), циметидин, эритромицин, алкоголь (большая доза)
Физико-химическое воздействие на мембраны клеток (изменение транспорта ионов)	Антиаритмические средства Противосудорожные средства Средства для наркоза Антагонисты кальция Вяжущие, антацидные средства
Нарушение функциональной структуры макромолекул (ДНК, РНК, белки)	Противоопухолевые средства Антилейкозные препараты Противовирусные средства Противомикробные препараты Антидоты (Na_2 ЭДТА, унитиол)

Лекарственные вещества в организме подвергаются сложным процессам инактивации: метаболической биотрансформации и конъюгации.

Пути выведения – мочевыводящие пути (бензилпенициллин, декстроза), дыхательные пути (средства для ингаляционного наркоза, этанол), желудочно-кишечный тракт (колхицин, фенитоин), железы (слюнные, потовые, слезные – йодиды, бромиды), с молоком матери (снотворные, анальгетики) и др.



Понятие о дозах

Доза – количество вводимого в организм лекарственного средства, которое вызывает фармакологический эффект, выраженное весовым, объемным способом или в единицах биологической активности (табл. 2, 3).

Таблица 2

Классификация доз по эффекту

Терапевтическая (min, med, max)	Токсическая (min, max)	Летальная (min, LD ₅₀ , abs)
<p><i>Лечебная доза</i> – вызывает в организме физиологические изменения, оказывает лечебный эффект.</p> <p><i>Минимальная (min)</i> – ED₅ – дает минимальные лечебные проявления (пороговая доза).</p> <p><i>Средняя (med)</i> – ED₅₀ – стандартная доза, которая дает выраженный терапевтический эффект у большинства животных.</p> <p><i>Максимальная (max)</i> – высшая доза, ДВР, ДВС, предел терапевтического действия ЛВ</p> <p style="text-align: center;">Лекарство</p>	<p>Доза ED₉₉ – обуславливает признаки отравления, приводит к появлению токсических эффектов</p>	<p>Смертельная доза – от действия которой наступает смерть.</p> <p>LD₁₀ (min) – вызывает гибель 10% животных.</p> <p>LD₅₀ (med) – вызывает гибель 50% животных.</p> <p>LD₁₀₀ (abs) – вызывает гибель 100% животных</p> <p style="text-align: center;">Яд</p>

Терапевтическая широта – диапазон доз от минимально действующей до минимально токсической дозы.

Реакции, проявляющиеся при повторном применении лекарственных веществ:

- привыкание (растительные слабительные, снотворные);
- тахифилаксия (эфедрин);
- пристрастие (психическая и физическая лекарственная зависимость) – наркотические анальгетики, снотворные, транквилизаторы, алкоголь;
- кумуляция (материальная – сердечные гликозиды, функциональная – этиловый спирт);
- сенсibilизация (антибиотики, сульфаниламиды);
- непереносимость;
- идиосинкразия.

Таблица 3

Классификация доз по периодичности назначения

Разовая	Суточная	Курсовая
1. Полная – доза на одномоментный прием 2. Дробная – уменьшенная полная доза, разделенная на отдельные порции 3. Ударная – доза, превышающая последующие в несколько раз	Количество лекарственного средства (доза), применяемое больным за день/сутки	Доза лекарственного вещества, необходимая для проведения всего курса лечения

Комбинирование лекарственных веществ.

Достоинства. Комбинированные препараты с фиксированными дозами удобны для лечения хронических заболеваний (антигипертензивные), более эффективны (противотуберкулезные, оральные контрацептивы), с минимум нежелательных эффектов, так как возможно назначение препаратов в более низких дозах (наком, мадопар).

Недостатки. Невозможно изменить дозу одного вещества, не изменив дозу других ЛВ, входящих в состав комбинации. Невозможно создать лекарственные формы с большим числом ЛВ для индивидуализированного лечения (дорого стоит). Несочетаемы ЛВ с разной кинетикой. Затруднена идентификация препарата, вызвавшего побочные реакции.

Комбинированное применение лекарственных веществ ставит целью изменение силы и выраженности фармакологического действия по принципу синергизма или антагонизма (табл. 4).

Таблица 4

Явления, возникающие при комбинированном введении лекарственных веществ

Синергизм	Антагонизм
Суммация (галотан + эфир)	Прямой (пилокарпин + атропин)
Потенцирование (хлорпромазин + диазепам)	Непрямой (пилокарпин + эпинефрин)
Прямой (пилокарпин + ацеклидин)	Односторонний (пилокарпин + атропин)
Непрямой (эпинефрин + атропин)	Двусторонний (варфарин + менадион (викасол))

Взаимодействие лекарств может реализоваться как интракорпорально, то есть во внутренних средах организма, так и экстракорпорально, то есть в самих лекарственных формах.

Классификация взаимодействия лекарственных средств отражена в табл. 5.

Таблица 5

Виды взаимодействия лекарственных средств

Виды взаимодействия	Пример
Физико-химическое	Активированный уголь + токсины
Химическое	Мышьяковистые препараты + унитиол
Фармацевтическое	Папаверин + аминофиллин (в одном шприце)
Фармакокинетическое	Бутадион + дикумарин
Фармакодинамическое	Морфин + налоксон

Однако использование нескольких лекарственных средств одновременно может не только изменить выраженность и характер основного эффекта, но и усилить или ослабить побочные и токсические влияния.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Значение путей введения лекарственных веществ.

Цель: выявить зависимость эффекта от пути введения лекарственного вещества.

Ход опыта: двум мышам с одинаковой массой тела ввести раствор магния сульфата из расчета 1 г/кг (25% раствор): одной – внутрь, другой – под кожу.

Наблюдать за изменением поведения животных. Сделать выводы.

Опыт 2. Резорбтивное действие лекарственных веществ.

Цель: изучить способность лекарственного вещества проникать через биологические барьеры и оказывать фармакологический эффект.

Ход опыта: лягушке в спинной лимфатический мешок ввести 0,5 мл 2% раствора барбитал-натрия. Наблюдать за ее состоянием. Объяснить результаты опыта.

Опыт 3. Рефлекторное действие аммиака.

Цель: показать влияние лекарственного средства на организм через экстеро- или интерорецепторы.

Ход опыта: у крысы подсчитать частоту сердечных сокращений и дыхание по движению «флажков», находящихся в сердце и легких. К носу крысы поднести вату, смоченную раствором аммиака. Наблюдать за изменением дыхания и деятельности сердца.

Сделать выводы.

Опыт 4. Антагонизм лекарственных веществ.

Цель: выявить антагонистические свойства при взаимодействии лекарственных средств.

Ход опыта: крысе внутривенно ввести 25% раствор магния сульфата (700 мг/кг) до наступления наркоза. Затем ввести кальция хлорид до появления первых признаков пробуждения.

Обосновать результаты опыта.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больному В., 55 лет, с острой сердечной недостаточностью назначены сердечные гликозиды.

Какой путь введения препарата нужно выбрать и почему?

Задача 2. Больной С., 50 лет, для купирования бронхоспазма ввели эфедрин. При повторном введении препарата через 15 мин бронхолитического эффекта не было.

Объяснить причину отсутствия эффекта.

Задача 3. Больному Б., 30 лет, с острым бронхитом назначили сульфаниламиды. Через несколько дней появилась кожная сыпь.

Объяснить явление, возникающее при повторном введении препарата.

Задача 4. В эксперименте на животных пентамин снижал систолическое АД на 30 мм рт. ст., а папаверин – на 20 мм рт. ст. При совместном их применении АД снизилось на 70 мм рт. ст.

Определить тип взаимодействия этих веществ и указать их практическую значимость.

Тема 5. ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ ОКОНЧАНИЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ

Цель занятия: изучить возможности целенаправленного изменения активности рефлекса с помощью веществ, раздражающих и защищающих чувствительные нервные окончания, в зависимости от исходного патологического состояния организма.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологическое значение рефлекторной регуляции жизненно важных функций организма;
- определение местной анестезии и ее виды;
- фармакологическую характеристику и механизм действия веществ, раздражающих кожу и слизистые оболочки;
- фармакологическую характеристику и область применения веществ, защищающих чувствительные нервные окончания.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать путь введения и рассчитать дозу препарата с учетом характера патологического процесса и наличия возможного сопутствующего заболевания;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Вещества, раздражающие и защищающие чувствительные нервные окончания, используются в терапии различных воспалительных заболеваний кожи, слизистых оболочек, а также внутренних болезней (бронхиты, трахеиты, пневмонии, холециститы, радикулиты, невралгии, артриты). Рвотные, слабительные и адсорбирующие средства используются при острых отравлениях различной этиологии. Местноанестезирующие препараты применяются при хирургических вмешательствах в хирургических стационарах, а также в стоматологии.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: прокаин (новокаин), бензокаин (анестезин), лидокаин (ксикаин), активированный уголь, альмагель, настой травы мышатника, ацетилцистеин, апоморфина гидрохлорид, аллохол, магнезия сульфат, кора крушины, бисакодил, преноксидиазин (либексин), окселладин (тусупрекс), бромгексин, лактулоза (дюфалак), форлакс.

Выписать рецепты по показаниям: для инфильтрационной анестезии, проводниковой анестезии, терминальной анестезии, при отравлении (из

группы адсорбирующих и из группы рвотных), при гиперацидном гастрите, слабительное при хронических запорах, при холецистите, при непродуктивном кашле.

Вопросы для самоподготовки

1. Физиологическое значение рефлекторной регуляции жизненно важных функций организма (дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, трофических процессов).

2. Классификация веществ, раздражающих чувствительные нервные окончания, по точке приложения (локализации действия).

3. Механизм действия веществ, раздражающих кожу и видимые слизистые оболочки (эфирные масла – мятное, горчичное; нашатырный спирт, ментол, скипидар), эффекты, показания к назначению.

4. Механизм действия, эффекты, показания и противопоказания к назначению горечей. Анорексигенные средства.

5. Классификация отхаркивающих средств по механизму действия, особенности действия, показания и противопоказания к назначению. Противокашлевые средства.

6. Рвотные средства. Механизм действия, применение. Противорвотные средства.

7. Классификация желчегонных средств. Механизмы действия, показания и противопоказания к назначению. Гепатопротекторы.

8. Классификация слабительных средств по происхождению, точке приложения и механизму действия. Препараты, применяемые при диарее.

9. Понятие о местной анестезии и ее виды.

10. Классификация местноанестезирующих средств по химической структуре.

11. Обоснование выбора местных анестетиков при различных видах анестезии.

12. Резорбтивное действие местных анестетиков.

13. Механизмы действия веществ, защищающих чувствительные нервные окончания: вяжущие, обволакивающие, смягчительные и адсорбирующие средства. Показания к назначению.

Содержание занятия

К веществам, раздражающим чувствительные нервные окончания, относятся: препараты, раздражающие кожу и видимые слизистые оболочки, горечи, отхаркивающие, рвотные, желчегонные, слабительные средства.

Вещества, раздражающие кожу и видимые слизистые оболочки: средства, содержащие эфирные масла (мятное, горчичное, анисовое и др.); препарат аммиака (нашатырный спирт); метилсалицилат, терпены и их производные (скипидар), камфора, ментол.

Механизм действия этих средств связан с рефлексам, возникающими с рецепторов кожи и слизистых оболочек (табл. 6).

Таблица 6

Фармакология средств, раздражающих кожу и слизистые оболочки

Препарат	Точка приложения	Результат рефлекса	Показание к назначению
Валидол (ментол – составная часть) Нашатырный спирт	Холодовые рецепторы полости рта Рецепторы слизистой оболочки верхних дыхательных путей	Расширение коронарных сосудов Возбуждение ЦНС	Стенокардия Обмороки, отравление препаратами, угнетающими ЦНС
Горчичники (теплая вода → мирозин → синегрин → аллилизотиоционат – основное действующее начало горчичников)	Рецепторы кожи	Улучшение трофики внутренних органов и тканей	Воспалительные заболевания (пневмонии, бронхиты и др.)

Горечи – средства, усиливающие аппетит и секрецию желудка за счет раздражения вкусовых рецепторов языка и слизистой оболочки ротовой полости, что ведет к рефлекторному повышению возбудимости пищевого центра (настойки – горькая, чилибухи, полыни).

Анорексигенные средства снижают аппетит за счет повышения активности центров насыщения в гипоталамусе. К ним относятся:

1) средства, стимулирующие ЦНС через катехоламинергическую систему – амфепрамон (фепранон), дезопимон, мазиндол;

2) средства, угнетающие ЦНС через серотонинергическую систему – дексфенфлурамин.

Отхаркивающие – средства, разжижающие мокроту и облегчающие ее выделение (табл. 7).

Таблица 7

Классификация отхаркивающих средств по механизму действия

Механизм действия	Препараты
Средства рефлекторного действия (рецепторы желудка – рвотный центр, центр п. Vagus – бронхиальные железы)	Настои, отвары, экстракты из травы термопсиса, корней ипекакуанны, истода, девясила; корня алтея; мукалтин, гвайфенизин (входит в состав колдрекса, колдрекса-бронхо, бронхотуссина), туссамаг

Механизм действия	Препараты
Средства резорбтивного действия (желудок–кровь–бронхиальные железы)	Соли йода и брома Щелочи: щелочные минеральные воды Эфирные масла лекарственных растений: трава чабреца, листья мать-и-мачехи, корень алтея
Муколитические средства (активный лизис белковых компонентов мокроты)	Ацетилцистеин (Н-Ац-ратиофарм) Карбоцистеин Гвайфенизин (входит в состав колдрекса, колдрекса-бронхо, бронхотуссина)
Муколитические средства + стимуляторы синтеза сурфактанта	Бромгексин Амброксол (амбробене) Лазолван
Сурфактанты (применяются в педиатрической практике при дистресс-синдроме у новорожденных)	Куросурф Экзосурф Сурванта

Некоторые отхаркивающие средства, повышая секрецию бронхов и активность мерцательного эпителия, обладают дополнительными фармакологическими эффектами: мукалтин – противовоспалительным; ликорина гидрохлорид – спазмолитическим; бромгексин стимулирует образование сурфактанта, а также обладает слабым противокашлевым действием.

Противокашлевые средства угнетают кашлевой рефлекс в центральном звене или воздействуют на чувствительные окончания в дыхательных путях (табл. 8).

Таблица 8

Классификация противокашлевых средств по механизму действия

Механизм действия	Препараты
Центрального действия (подавление кашлевого центра)	Наркотического типа действия – кодеин, кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид (дионин) Ненаркотического типа действия: глауцина гидрохлорид (глаувент), окселадин (тусупрекс)
Преимущественно периферического действия (подавление афферентного звена рефлекса)	Преноксидиазин (либексин), бутамират (синекод)

Рвотные средства. Препарат резорбтивно-рефлекторного действия апоморфина гидрохлорид применяется при отравлениях и для выработки отрицательного условного рефлекса на алкоголь.

Противорвотные средства применяются для профилактики тошноты и рвоты различного генеза (отравление лекарственными и химическими веществами, токсикоз беременных, рвота при лучевой терапии и применении цитостатиков у онкологических больных, при вестибулярных нарушениях: воздушная и морская болезнь, болезнь Меньера). Такими свойствами обладают препараты различных фармакологических групп (табл. 9).

Таблица 9

Фармакологическая характеристика противорвотных средств

Группа	Препараты	Показания к назначению
Вещества, блокирующие D ₂ -дофаминовые рецепторы	Галоперидол, тилепразин, хлорпромазин, домперидон (мотилиум)	Рвота центрального генеза: отравления лекарственными препаратами и химическими веществами; токсикоз беременных
Вещества, блокирующие 5-HT ₃ -серотониновые рецепторы	Ондансетрон (зофран), тропisetрон (тропиндол, навобан)	Рвота: при лучевой терапии, применении цитостатиков и антибиотиков у онкологических больных
Вещества, блокирующие D ₂ -дофаминовые и 5-HT ₃ -серотониновые рецепторы	Метоклопрамид (реглан, церукал)	Раздражение слизистой оболочки ЖКТ (онкология, язвенная болезнь, гастрит, колит)
Антигистаминные средства (блокирующие H ₁ -гистаминовые рецепторы)	Дифенгидрамин (дедалон), прометазин (дипразин)	Рвота центрального генеза: отравления лекарственными препаратами и химическими веществами; токсикоз беременных
Холинолитические средства (блокирующие М-холинорецепторы)	Скополамин («Аэрон»)	Рвота при вестибулярных нарушениях: воздушная и морская болезнь, болезнь Меньера

Желчегонные средства усиливают образование (холесекретики) или выход желчи в кишечник (холекинетики).

Холесекретики:

1) истинные холесекретики:

- желчные кислоты и их соли (дехолин, хологон, аллохол, холензим, золецин, лиобил, вигератин), препараты желчи (холензим);
- препараты растительного происхождения (холосас, бессмертник песчаный, кукурузные рыльца);
- синтетические (гидроксиметилникотинамид (никодин), осалмид (оксафенамид), цикловалон (циквалон), гимекромон (одестон, холонертон, холестил)).

Механизм действия препаратов обусловлен рефлексом со слизистой оболочки кишечника, а также стимулирующим влиянием на секреторную функцию печени;

2) гидрохолеретики: минеральные воды, натрия салицилат, препараты валерианы и др. Они повышают объем жидкой части желчи.

Холекинетики: холецистокинин, плоды рябины, препараты барбариса, растительные масла (оливковое, подсолнечное), сернокислая магнезия, холеретин – сокращают желчный пузырь и расслабляют сфинктеры за счет рефлексов со слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Спазмолитики: атропин, платифиллин, метацин (метацин), дротаверин (но-шпа), папаверин и препараты растительного происхождения: мята, календула, шалфей – расслабляют сфинктеры и желчевыводящие протоки.

Особенностью некоторых синтетических желчегонных средств является сочетание желчегонного эффекта с противовоспалительным действием (циквалон), спазмолитическим (оксафенамид), бактерицидным и слабым гепатопротекторным (никотин).

Гепатопротекторы нормализуют функцию и структуру печеночных клеток, являются средствами дополнительной терапии в практике гепатологии: цирроза печени, гепатита, холецистита и др. (табл. 10).

Таблица 10

Классификация гепатопротекторов

Происхождение	Препараты
Естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши	Гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор
Естественные или полусинтетические флавоноиды других растений	Хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив)
Органопрепараты животного происхождения	Сирепар, гепатосан
Эссенциальные фосфолипиды	Эссенциале, фосфоглив, эссливер, эплир
Препараты разных групп	Адеметионин (гептрал), кислота липоевая (тиоктаcid), гепа-мерц (орнитин), урсоеоксикислотная кислота (урсофальк), нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат)

Слабительные средства, раздражая механо- и хеморецепторы слизистой оболочки кишечника, рефлекторно усиливают его перистальтику и секрецию (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная характеристика слабительных средств

Группа	Препараты	Точка приложения	Время наступления эффекта, ч	Показания к назначению
Средства, увеличивающие объем химуса	Солевые слабительные: магния сульфат, натрия сульфат, гуталакс, карловарская соль, глауберова соль, моршинская слабительная соль Полисахариды: лактулоза (дюфалак) Макрогели: форлакс (макрогель), фортранс (комбинированный препарат) Сахара и их производные: сорбитол, лактиол Растительные слабительные: морская капуста, агар-агар, отруби, льняное семя	Тонкий и толстый кишечник	2–4 24–28 2–4 4–6	Отравления (яд находится в кишечнике); после дегельминтизации (выведение остатков препарата и остатков гельминтов из кишечника)
Препараты, тормозящие адсорбцию жидкости и раздражающие стенки кишечника	Растительные слабительные, содержащие антрагликозиды: корень ревеня, кора крушины, лист сенны, плоды жостера Производные дифенилметана: изафенин, бисакодил (дульколакс), комбинированные препараты – натрия-пико-	Толстый кишечник	8–12 8–12	Хронические запоры Хронические запоры

Группа	Препараты	Точка приложения	Время наступления эффекта, ч	Показания к назначению
Растительные масла (размягчают твердые каловые массы и облегчают их скольжение)	сульфат (гутталакс), регулак			
	Вазелиновое масло, миндальное масло, фенхелевое масло и др. растительные масла Касторовое масло (в тонкой кишке расщепляется липазой до трицинолевой кислоты, раздражающей стенки тонкого кишечника, что приводит к рефлекторному усилению перистальтики кишечника)	Тонкий и толстый кишечник Тонкий кишечник + рефлекторно толстый кишечник	8–12 6–8	Хронические запоры Энтероколиты

Препараты, применяющиеся при диарее (симптоматические): имодиум, связываясь с опиатными рецепторами кишечника, тормозит его моторику; дротаверин (но-шпа), папаверин (миотропного типа действия); атропиноподобные вещества (М-холиноблокаторы); эубиотики и ферментные препараты, антимикробные средства.

К веществам, защищающим чувствительные нервные окончания, относятся: местноанестезирующие, вяжущие, обволакивающие, смягчительные средства, адсорбенты.

Местноанестезирующие средства избирательно подавляют возбудимость чувствительных окончаний и проводимость в нервных стволах в месте непосредственного применения. Используются для различных видов местной анестезии (табл. 12).

Таблица 12

Применение местноанестезирующих средств

Виды анестезии	Препараты
Терминальная	Тетракаин (дикаин), лидокаин (ксикаин), бензокаин (анестезин), бумекаин (пиромекаин)
Инфильтрационная + проводниковая	Прокаин (новокаин), лидокаин (ксикаин), тримекаин, мезакаин (ультракаин), бупивакаин (маркаин)
Все виды анестезии	Лидокаин (ксикаин), тримекаин (мезокаин), прокаин (новокаин), бензокаин (анестезин)

Местноанестезирующие средства по химической структуре делятся на сложные эфиры аминспиртов и ароматических кислот и производные ксидинового ряда (анестетики амидного типа – тримекаин, мезокаин, лидокаин (ксикаин), бупивакаин (маркаин)).

Механизм действия: местноанестезирующее действие проявляется при гидролизе солей и освобождении оснований, которые, накапливаясь в мембранах, блокируют входящий Na^+ -ток в фазу возбуждения. Заряд мембраны стабилизируется, что приводит к прекращению генерации возбуждения, а также проведения потенциала действия по нервному волокну. Возможна также конкуренция с ионами Ca^{2+} и повышение поверхностного натяжения фосфолипидов мембран нервных волокон.

Вязжущие средства коагулируют белки на поверхности слизистой оболочки, образуя альбуминаты – защитную пленку.

Обволакивающие средства набухают в воде с образованием коллоидного раствора, покрывающего слизистые оболочки и защищающего их. К ним относятся слизь из семян льна; неорганические вещества – гидрат окиси алюминия; синтетические полимерные соединения, производные метилцеллюлозы.

Показания к назначению вязжущих и обволакивающих средств:

- острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, энтериты, энтероколиты, колиты);
- язвенная болезнь, хронические гастриты и дуодениты;
- острые ларингиты, трахеиты, бронхиты.

Мягчительные средства – жиры и жироподобные вещества, повышают эластичность кожи и слизистых оболочек (вазелин, очищенное свиное сало, ланолин, оливковое, льняное масло и др.).

Адсорбирующие средства, имея большую общую поверхность, способны адсорбировать на себе химические агенты, бактерии, газы (уголь активированный, карболонг, энтеросорбент, полифепан). Применяют при острых отравлениях, аллергических реакциях и метеоризме.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Раздражающее действие горчичника.

Цель: изучить местное и рефлекторное действие эфирного горчичного масла.

Ход опыта: первый горчичник погрузить в теплую воду, второй – в холодную, третий – в кипяток, после этого наложить их на участки сгибательной поверхности предплечья, укрепить бинтом. Через 10 мин снять горчичники, отметить субъективные ощущения и сравнить интенсивность гиперемии.

Объяснить результаты опыта, сделать выводы.

Опыт 2. Влияние скипидара на просвет сосудов ушей кролика.

Цель: изучить рефлекторное действие скипидара на просвет сосудов.

Ход опыта: у кролика отметить ширину сосудов на обоих ушах. Смазать скипидаром ограниченную поверхность одного уха. Сразу же проследить за изменением ширины сосудов на обоих и отметить скорость наступления реакции.

Объяснить результаты опыта, сделать выводы.

Опыт 3. Влияние обволакивающих средств на реакцию чувствительных нервных окончаний.

Цель: изучить возможность защиты слизью крахмала чувствительных нервных окончаний от раздражающего действия серной кислоты.

Ход опыта: лягушку декапитировать, подвесить за нижнюю челюсть и троекратно определить время появления рефлекса при погружении каждой лапки в стаканчик, содержащий 0,25% раствор серной кислоты. Затем лапки отмыть путем погружения в стаканчик с водой. Погрузить лапку в стаканчик с крахмальной слизью и после этого ту же лапку погрузить в 0,25% раствор серной кислоты. Вновь определить время появления рефлекса.

Объяснить результаты опыта. Сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. В стоматологическую клинику обратился больной С., 37 лет, с жалобами на сильную зубную боль. Для удаления зуба была проведена проводниковая анестезия 5 мл 0,5% раствора прокаина (новокаина). Через 10 мин проводимая больному манипуляция была затруднена из-за сильной боли в области зуба.

Объяснить причину отсутствия обезболивающего эффекта.

Задача 2. Пострадавший Л., 42 лет, был доставлен в больницу через 1 ч после острого отравления токсическим веществом неизвестного происхождения. Для срочного выведения яда из кишечника ему назначили 30,0 магния сульфата в 100 мл воды.

Как ускорить наступление слабительного эффекта с помощью магнезии?

Задача 3. Больная С., 30 лет, и больной К., 32 лет, поступили в клинику с острым бронхитом, сопровождающимся трудноотделяемой мокротой. Больная С. страдает в течение 5 лет гастритом. Наряду с антибактериальной терапией обоим больным для лечения бронхита назначили настой из травы мышатника (0,6–180,0) по 1 столовой ложке 3 раза в день. На 4-й день отмечена положительная динамика в лечении больных, однако у больной С. появились жалобы на боль в эпигастральной области.

Объяснить причину возникновения боли и дальнейшую тактику врача.

Тема 6. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ СИНАПТОТРОПНЫХ СРЕДСТВ. ВЕЩЕСТВА, ВОЗБУЖДАЮЩИЕ М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: на основе знаний механизмов передачи нервных импульсов изучить возможность управления жизнедеятельностью организма с помощью веществ, возбуждающих холинореактивные системы.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- анатомо-физиологические особенности иннервации органов и тканей;
- биохимические особенности механизма передачи нервных импульсов в синапсах;
- локализацию М- и Н-холинорецепторов;
- возможные пути фармакологического воздействия на холинергическую передачу и классификацию холиномиметиков;
- сравнительную фармакологическую характеристику холиномиметических средств;
- симптомы передозировки и отравления холиномиметиками, меры помощи.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор холиномиметика с учетом относительных и абсолютных противопоказаний;
- правильно выбрать путь введения и рассчитать дозу холиномиметика с учетом характера патологического процесса и наличия возможного сопутствующего заболевания;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание фармакологии холиномиметических средств дает возможность использовать их в глазной и акушерской практике, в клиниках внутренних, хирургических и нервных болезней, а также для ургентной терапии.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: пилокарпина гидрохлорид, табекс, ривастигмин (экселон), неостигмин (прозерин), дистигмин (убретид), тримедоксим (дипироксим), глатилин.

Выписать рецепты по показаниям: при глаукоме (из группы прямых холиномиметиков и из группы антихолинэстеразных средств), атонии кишечника, мочевого пузыря, миастении, остаточных явлениях вялого паралича, при отравлении хлорофосом (из группы реактиваторов холинэстеразы), при отравлении холинолитиками, болезни Альцгеймера.

Вопросы для самоподготовки

1. Механизм синаптической передачи нервного импульса.
2. Эффекты, возникающие при возбуждении симпатических и парасимпатических нервов.
3. Локализация М- и Н-холинореактивных систем.
4. Классификация холиномиметических средств.
5. Механизмы действия и эффекты, вызываемые холиномиметиками.
6. Показания и противопоказания к применению холиномиметиков прямого и непрямого действия.
7. Симптомы передозировки и отравления холиномиметиками, меры помощи, антидотная терапия.
8. Механизмы токсического действия никотина. Фармакологические методы борьбы с табакокурением.
9. Реактиваторы холинэстеразы (дипироксим, диэтиксим).

Содержание занятия

Синаптотропные средства влияют на медиаторную передачу нервных импульсов с эфферентных нервов на исполнительные органы и ткани. Они способны изменять холин-, адрен-, дофамин-, серотонин-, гистамин-, ГАМК-ергическую передачу нервных импульсов.

Передача нервных импульсов с помощью различных медиаторов включает следующие основные процессы:

- синтез и депонирование;
- освобождение;
- взаимодействие с биохимическими системами (рецепторами, ферментами);
- ферментативную инактивацию.

Эффекты возбуждения холино- и адренорецепторов лекарственными средствами сходны с раздражением парасимпатических (холинергических) и симпатических (адренергических) нервов (табл. 13).

Фармакологические возможности регуляции синаптической передачи могут осуществляться на уровне:

- пресинаптической мембраны,
- ферментов,
- постсинаптической биохимической системы (рецептор).

Эффекты раздражения вегетативных нервов

Орган и его функция	Изменение функции при активации	
	парасимпатических нервов	симпатических нервов
<i>Глаз:</i> слезные железы зрачок аккомодация внутриглазное давление	Секреция Сужение Спазм Снижение	— Расширение Паралич Увеличение
<i>Железы:</i> слюнные потовые	Гиперсекреция (жидкая слюна) Усиление секреции	Гиперсекреция (вязкая слюна) Снижение секреции
<i>Бронхи:</i> тонус гладких мышц секреция желез	Повышение Усиление	Понижение Ослабление
<i>Сердце:</i> частота сердечных сокращений сила сокращений проводимость	Урежение Не изменяется Замедление	Тахикардия Увеличивается Улучшение
<i>Желудок, кишечник:</i> моторика тонус сфинктеров секреция	Повышение Расслабление Усиление	Понижение Сокращение Ослабление
<i>Желчный пузырь и протоки</i>	Сокращение	Расслабление
<i>Мочевой пузырь:</i> детрузор сфинктер	Сокращение Расслабление	Расслабление Сокращение
<i>Матка:</i> тонус	Повышение	Расслабление
<i>Сосуды:</i> сердца и скелетных мышц мозга	Слабое расширение Слабое расширение	Сужение или расширение Умеренное сужение

Холинорецепторы делятся на *мускариночувствительные* – М-холинорецепторы и *никотиночувствительные* – Н-холинорецепторы.

Холиномиметики имитируют действие медиатора и усиливают передачу импульса, а холинолитики угнетают этот процесс.

Классификация холиномиметиков основана на возможности прямого возбуждения холинорецепторов и ингибирования холинэстеразы.

Локализация М- и Н-холинорецепторов

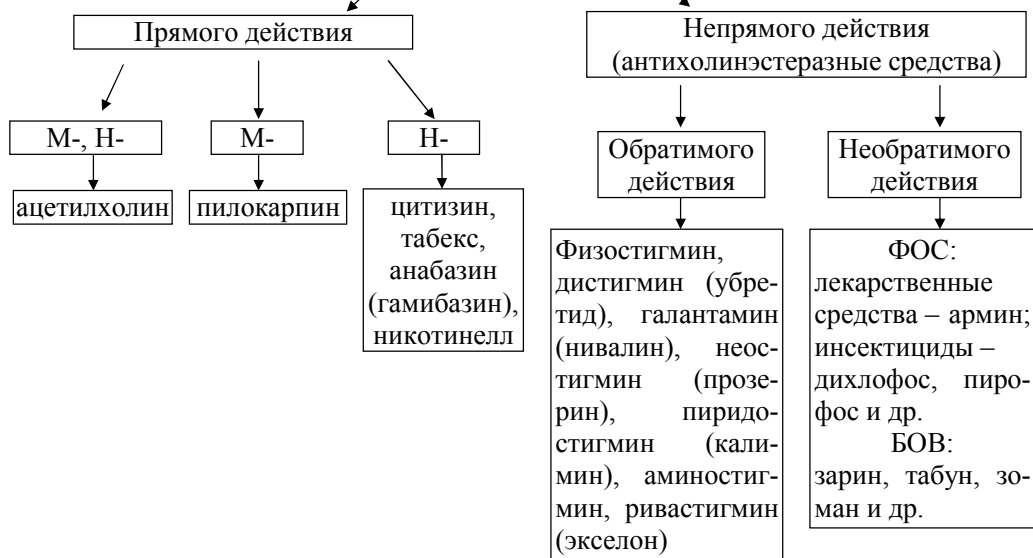
М-холинорецепторы

ЦНС (преимущественно в стволовом отделе, подкорковых ядрах, экстрапирамидной системы в лимбической системе), органы, иннервируемые постганглионарными парасимпатическими нервами (сердце; глаза; экзокринные железы – слюнные, носоглоточные, пищеварительные, бронхиальные, слезные; гладкомышечные клетки полых органов и др.), сосуды малого таза и нижних конечностей, потовые железы, иннервируемые постганглионарными симпатическими волокнами холинергического типа

Н-холинорецепторы

ЦНС (преимущественно в коре мозга, продолговатом и спинном мозге), ганглии симпатические и парасимпатические, мозговое вещество надпочечников, хеморецепторы каротидного синуса, поперечнополосатые мышцы (скелетные, дыхательные, полосати рта и глотки, голосовых связок и другие произвольные мышцы)

Классификация холиномиметиков



Холиномиметический эффект можно получить, используя предшественников синтаз АЦХ – глиатилин, цитиколин, метионин, или холинсенсибилизирующие средства – сердечные гликозиды, этанол (малые дозы), резерпин, барбитураты, тиамин и др.

Практическое использование холиномиметиков определяется их эффектами.

Никотин в малых дозах возбуждает Н-холинорецепторы, в больших – блокирует их (табл. 14). К никотину постепенно развивается привыкание и пристрастие.

Таблица 14

Холиномиметические эффекты никотина

Локализация действия	Эффекты
Моторные центры головного и спинного мозга, усиление нейромышечной передачи	Возбуждение ЦНС, появление непроизвольных движений, тремор, возможны судороги
Триггер-зона рвотного центра	Рвота
Гипоталамо-гипофизарная система	Уменьшение секреции соматотропного гормона, гонадотропинов приводит к нарушению физического и полового развития
Хеморецепторы каротидного клубочка	Возбуждение дыхания, одышка, подъем АД
Симпатические ганглии и мозговой слой надпочечников	Понижение, затем подъем АД, тахикардия (экстрасистолия)
Парасимпатические ганглии	Брадикардия, секреция желез повышается: бронхов (бронхиты, трахеиты, астма), слюнных (слюнотечение), желудочно-кишечного тракта (гастриты), усиление перистальтики (диарея)

В результате инактивации холинэстеразы в синапсах накапливается ацетилхолин, который возбуждает М- и Н-холинорецепторы различных органов и тканей. Их эффекты сходны с эффектом ацетилхолина. Ингибиторы холинэстеразы широко применяют в медицинской практике (табл. 15).

Таблица 15

Показания и противопоказания к назначению антихолинэстеразных средств

Препарат	Показания	Общие противопоказания
Неостигмин (прозерин) – преимущественно периферического действия	Глаукома, миастения, атония кишечника, мочевого пузыря, матки, декураризация	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, спастический колит, бронхиальная астма, стенокардия, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, выраженный атеросклероз, беременность, эпилепсия, гиперкинезы
Галантамин (нивалин), аминостигмин, ривастигмин (экселон) – преимущественно центрального действия	Те же показания и дополнительные: последствия повреждения мозга (травмы, инсульты, полиомиелит и т. п.), отравления холинолитиками, болезнь Альцгеймера	

Основные симптомы отравления антихолинэстеразными веществами: миоз, брадикардия с атриовентрикулярным блоком, гипотония, гиперсекреция желез, бронхоспазм с отеком легких, диарея.

Помощь при отравлении: введение М-холиноблокаторов – атропина сульфат, Н-холиноблокаторы (миорелаксанты), тригексифенидил (циклодол), реактиватор холинэстеразы – тримедоксим (дипироксим), диэтиксим, экзогенная холинэстераза, форсированный диурез (фуросемид).

Реактиваторы холинэстеразы взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождая фермент и восстанавливая его активность. Тримедоксим (дипироксим) – четвертичное аммониевое соединение плохо проникает в ЦНС, а диэтиксим (третичное аммониевое соединение) – хорошо, что следует учитывать при отравлении антихолинэстеразными средствами разного типа действия.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние никотина на белую мышь.

Цель: показать фазное действие никотина на Н-холинореактивные системы (малые дозы возбуждают, большие – блокируют).

Ход опыта: посадить мышь под воронку, зажечь папиросу, выпустить под воронку 1–2 затяжки дыма. Наблюдать за изменением двигательной активности мыши. Дополнительно вдуть удвоенное количество дыма.

Объяснить результаты опыта, сделать выводы.

Опыт 2. Действие ацетилхолина и атропина на деятельность сердца лягушки.

Цель: выявить функциональный антагонизм атропина и ацетилхолина.

Ход опыта: у лягушки обнажить сердце. Определить ЧСС в минуту, ритм, силу систолы и полноту диастолы. На сердце нанести 2–3 капли раствора ацетилхолина 1 : 50 000, после чего 2 капли 0,1% раствора атропина сульфата и отметить эффект. Снова нанести раствор ацетилхолина и объяснить, почему после введения атропина ацетилхолин не влияет на ЧСС.

Сделать выводы.

Опыт 3. Влияние атропина и неостигмина метилсульфат (прозерина) на величину зрачков и реакцию их на свет.

Цель: выявить участие М-холинореактивных систем в регуляции сокращений круговой мышцы глаза; обосновать возможность использования холинотропных средств в офтальмологии.

Ход опыта: у кролика рассмотреть глаза. Отметить величину зрачка и реакцию глаза на свет. Нанести по 1–2 капли на один глаз 1% раствора атропина, на другой – 0,5% раствора прозерина. Отметить изменения величины зрачков, реакцию на свет: начало и максимальное развитие эффекта.

Обосновать результаты опыта.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больная Л., 40 лет, обрабатывала в саду деревья неизвестным раствором. Через 25–30 мин у нее нарушилось зрение (миоз), появились бронхоспазм, слюнотечение, повышенное потоотделение, боль в животе.

Чем отравилась женщина? Меры помощи.

Задача 2. Мальчик В., 14 лет, поступил в клинику с психомоторным возбуждением, судорогами. У него наблюдались рвота, слюнотечение, одышка, подъем АД, экстрасистолия. После перечисленных симптомов у него возникло головокружение и резко понизилось АД. Врач установил, что мальчик вместе со взрослыми выкурил 2 папиросы.

Объяснить механизм двухфазности действия никотина.

Тема 7. ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологию и возможность практического использования лекарственных средств, блокирующих М- и Н-холинореактивные системы.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- анатомо-физиологические особенности иннервации органов;
- биохимические особенности механизма передачи нервных импульсов в холинергических синапсах;
- локализацию М- и Н-холинорецепторов;
- возможные пути воздействия на холинергическую передачу;
- фармакологию холинолитиков;
- симптомы передозировки и отравления холинолитиками, меры помощи.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор холинолитика с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать дозу и путь введения холинолитических средств с учетом характера патологического процесса и наличия возможного сопутствующего заболевания;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Холинолитики широко применяют в медицинской практике в качестве конкурентных антагонистов ацетилхолина и холиномиметиков, для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, гипертонической болезни, бронхиальной астмы, паркинсонизма и др. Они используются также как средства скорой помощи при коликах, отравлениях инсектицидами и холиномиметиками.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: атропина сульфат, платифиллин, метоциния йодид (метацин), пирензепин (гастроцепин), ипратропия бромид (атровент), тригексифенидил (циклодол, паркопан), азаметоний бромид (пентамин), суксаметония йодид (дитилин, листенон), пиперкуроний бромид (ардуан).

Выписать рецепты по показаниям: при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, для устранения почечной колики, при отравлении ФОС, для исследования глазного дна, при травме радужной оболочки (для иммобилизации глаза), для премедикации, при паркинсонизме, при повышенном тоне матки (угроза выкидыша), при гипертоническом кризе, при отеке легких, для вправления вывиха, при атриовентрикулярной блокаде.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация холинолитических средств.
2. Механизмы действия и основные эффекты центральных и периферических М-холинолитиков. Показания к назначению.
3. Препараты выбора при язвенной болезни, бронхиальной астме. Осложнения.
4. Механизмы действия и основные эффекты ганглиоблокаторов. Показания и противопоказания к их назначению.
5. Механизм действия курареподобных средств, показания и противопоказания к их назначению.
6. Симптомы передозировки и отравления холинолитиками разных групп. Меры помощи. Профилактика отравлений.

Содержание занятия

К холинолитическим средствам относятся периферические и центральные холинолитики, ганглиоблокаторы и миорелаксанты. Классификация представлена в табл. 16.

Таблица 16

Классификация М- и Н-холиноблокаторов

М-холиноблокаторы прямого действия	Н-холиноблокаторы прямого действия
Неселективные: атропин и препараты красавки, гоматропин, скополамин («Аэрон»), платифиллин, метациния йодид (метацин)	Ганглиоблокаторы: короткого действия (20–30 мин) – трепирий (гигроний), триметафан (арфонад);
Гастроселективные: пирензепин (гастроцепин), телензепин	средней продолжительности действия (2–4 ч) – бензогексоний, азаметоний (пентамин);
Бронхоселективные: ипратропий (атровент), окситропий (оксивент), тиотропий (спирива)	длительного действия (8 ч и более) – пенпидин (пирилем)

Холинолитики уменьшают влияние ацетилхолина на различные органы и системы за счет блокирования М- или Н-холинорецепторов на постсинаптической мембране.

М-холинолитики периферического действия, блокируя М-холинорецепторы, препятствуют передаче импульсов с окончаний постганглионарных парасимпатических волокон на клетки исполнительных органов (проводящая система сердца, железы, гладкомышечные волокна полых органов, структуры глаза и др.). Фармакологическая характеристика представлена в табл. 17.

М-холинолитики применяются при отравлении и передозировке М-холиномиметиками, антихолинэстеражными средствами, ФОС, БОВ.

**Фармакологическая характеристика
М-холинолитиков**

Локализация действия	Эффект	Показания
Глаз: зрачок аккомодация внутриглазное давление	Мидриаз Паралич Повышение	Исследование глазного дна, подбор линз, травмы глаза, острые воспалительные процессы глаза
Бронхи: тонус секреция желез	Снижение Уменьшение	Бронхиальная астма, астматический бронхит, для премедикации (профилактика бронхоспазма, секреции желез)
Сердце: частота сердечных сокращений сила сокращений проводимость	Тахикардия ↑O ₂ -запроса Увеличение Улучшение	Брадикардия, АВ-блокада, для премедикации (профилактика вагусной остановки сердца)
Желудок, кишечник: моторика секреция	Снижение Уменьшение	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит, пилороспазм, спазмы кишечника
Желчный пузырь и протоки	Расслабление	Печеночная колика, холецистит, желчекаменная болезнь
Мочевой пузырь и мочеточники: тонус	Снижение	Почечнокаменная болезнь, спазмы мочевых путей
Матка: тонус	Снижение	Гипертонус матки

Основные противопоказания к назначению М-холинолитиков: глаукома, тахикардия, стенокардия, пороки сердца, анацидный гастрит, атония кишечника, матки, мочевого пузыря, запоры.

Скополамин в составе таблеток «Аэрон» применяется для профилактики и лечения морской и воздушной болезни.

Метациния йодид (метацин), пирензепин (гастроцепин), ипратропий (атровент) – синтетические препараты селективного действия – обладают выраженными периферическими эффектами.

Пирензепин (M₁-холинолитик) преимущественно ингибирует желудочную секрецию и обладает спазмолитическими свойствами, а ипратропий оказывает бронхолитическое действие, не вызывая сухости слизистых оболочек, тахикардии, мидриаза.

Центральные холинолитики тригексифенидил (циклодол), триперидон хорошо проникают через ГЭБ в ЦНС и блокируют проведение афферентных

и эфферентных импульсов в коре, стволовом отделе, подкорковых ядрах, лимбической системе, продолговатом мозге и применяются при паркинсонизме.

Снижая холинергическую импульсацию в экстрапирамидной системе головного мозга, центральные холинолитики используются для лечения паркинсонизма, болезни Литтла, спастических парезов и параличей, детских церебральных параличей. Эти препараты могут быть эффективны при морской и воздушной болезни, синдроме Меньера. Побочные эффекты возникают за счет блокады периферических холинорецепторов.

Картина отравления М-холинолитическими средствами: тахикардия, мидриаз, паралич аккомодации, дисфагия, гипертермия, нарушение мочеотделения, возбуждение, нарушение координации.

Помощь при отравлении: антихолинэстеразные средства (аминостигмин, галантамин), антипсихотики (хлорпромазин), транквилизаторы (сибазол (реланиум), форсированный диурез (фуросемид), промывание желудка (калия перманганат).

Ганглиоблокаторы блокируют межнейральную передачу возбуждения в Н-холиноструктурах симпатических и парасимпатических ганглиев, каротидного клубочка и мозгового слоя надпочечников по конкурентному типу (азаметоний (пентамин), триметафан (арфонад) и др.) и по деполяризующему типу действия (тетраэтиламмоний, никотин в больших дозах).

Некоторые фармакодинамические показатели ганглиолитических средств отражены в табл. 18.

Таблица 18

Фармакологическая характеристика ганглиоблокаторов

Механизм действия	Эффекты	Показания
Блокада симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников (снижение выделения катехоламинов)	Понижение ОПСС, расширение сосудов, снижение АД	Гипертонический криз, для управляемой гипотонии, отек легких и мозга, облитерирующий эндартериит
Блокада парасимпатических ганглиев (снижение выделения ацетилхолина)	Снижение секреции желез, снижение тонуса гладких мышц, снижение моторики кишечника, мидриаз, паралич аккомодации	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит, бронхиальная астма, почечная и печеночная колики

Основное осложнение при передозировке ганглиоблокаторов – ортостатический коллапс.

Помощь при передозировке: адреномиметические вазопрессоры (нор-эпинефрин, фенилефрин (мезатон), эфедрин), антихолинэстеразные средства (неостигмин, галантамин, аминостигмин), дача кислорода, искусственное дыхание, аналептики.

Миорелаксанты (курареподобные средства) вызывают релаксацию скелетных мышц за счет специфического влияния на Н-холинорецепторы в постсинаптической мембране.

Классификация миорелаксантов по механизму действия дана в табл. 19.

Таблица 19

**Классификация курареподобных средств
по механизму действия**

Тип действия	Препараты	Механизм действия
Антидеполяризующий	Курарин, анатруксоний (тракриум), цизатракурий (нимбекс), мивакурий (мивакрон), пипекуроний (ардуан), панкуроний (павулон), векуроний (норкурон), мелликтин, престонал	Парализуют нервно-мышечную передачу за счет блокирования Н-холинорецепторов в скелетных мышцах (антидеполяризующий блок)
Деполаризующий	Суксаметоний (дитилин)	Вызывает мышечное расслабление, оказывая первично холинэстетическое действие, сопровождающееся стойкой деполаризацией мембраны (деполяризующий блок)
Смешанный	Диоксоний	Вызывает кратковременную деполаризацию, которая сменяется антидеполяризующим блоком

Основные показания к назначению курареподобных средств: миорелаксация во время операции, вправление вывихов, сопоставление костных отломков, интубация трахеи, бронхоскопия. Для правильного клинического использования курареподобных средств необходимо знать широту действия и длительность миопаралитического эффекта (табл. 20).

Наиболее опасное осложнение при введении миорелаксантов – остановка дыхания.

Помощь при передозировке:

– антидеполяризующими препаратами – ИВЛ, антихолинэстеразные средства (неостигмин, аминостигмин);

– деполаризующими препаратами – искусственное дыхание; переливание крови, содержащей псевдохолинэстеразу; экзогенная холинэстераза.

**Сравнительная характеристика
некоторых миорелаксантов**

Препарат	Миопаралитическая широта действия	Длительность действия, мин	Недостатки
Пипекуроний (ар- дуан)	Малая	30–40	Кумулирует, вызывает ос- тановку дыхания, сниже- ние АД, бронхоспазм
Панкуроний (паву- лон)	Средняя	20–30	Мидриаз, снижение АД, тахикардия, угнетение ды- хания
Анатруксоний (тракриум)	Большая		
Векуроний (норку- рон)	Средняя	5–10	Аллергические реакции, гиперкалиемия, аритмии, мышечная боль, повыше- ние внутриглазного давле- ния, апноэ
Суксаметоний (ди- тилин)			

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние суксаметония на тонус поперечнополосатых мышц.

Цель: показать миорелаксантное действие курареподобных средств.

Ход опыта: кролику в краевую вену уха ввести в дозе 0,12–0,18 мг/кг 0,2% раствора суксаметония. Отметить характерное расслабление мышц.

Объяснить механизм действия суксаметония. Определить последовательность выключения различных групп мышц под влиянием периферических миорелаксантов.

Опыт 2. Антагонизм неостигмина и антидеполяризующих миорелаксантов.

Цель: выявить функциональный антагонизм антидеполяризующих миорелаксантов и антихолинэстеразных средств.

Ход опыта. В краевую вену уха кролика ввести 0,7–0,9 мл 0,2% раствора диплацина до наступления полного расслабления шейных мышц (тест склонения головы). Затем внутривенно ввести 0,5 мл 0,1% раствора атропина и 0,3 мл 0,05% раствора неостигмина и наблюдать за восстановлением тонуса мышц (поднятие головы и ушей).

Объяснить механизм наблюдаемых эффектов и цель применения атропина.

Опыт 3. Влияние неостигмина на эффект суксаметония.

Цель: показать миорелаксантное действие суксаметония и потенцирование его неостигмином.

Ход опыта. Двум лягушкам ввести в бедренный лимфатический мешок 0,4 мл 0,01% раствора неостигмина. Одной из них через 15 мин ввести в подчелюстной лимфатический мешок 0,4 мл 0,01% суксаметония. Третьей лягушке – 0,4 мл 0,01% раствора суксаметония. Лягушек поместить под воронки, проверяя рефлексы переворачиванием со спины и подтягиванием лапок.

Сделать вывод о нецелесообразности использования неостигмина для снятия блока на фоне суксаметония.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больная К., 22 лет, поступила в клинику с маточным кровотечением, резкой болью в животе, выраженной гипотонией, мидриазом, угнетением дыхания. Для прерывания беременности (криминальный аборт) больная приняла какие-то таблетки.

Какой препарат вызвал такие симптомы? Меры помощи.

Задача 2. У ребенка 6 лет появились тошнота, сухость во рту, гипертермия, частый пульс, одышка, зрачки резко расширены. Позже возникли речевое и двигательное возбуждение, бред, неадекватный смех и плач, зрительные галлюцинации. За час до появления этих симптомов ребенок ел какие-то плоды в саду.

Чем отравился ребенок? Какова тактика врача?

Задача 3. Больному С., 60 лет, страдающему глаукомой, для купирования почечной колики был введен под кожу препарат. Через 15 мин у него появились сухость во рту, тахикардия, резкая боль в глазах.

Какой препарат был введен больному? Меры помощи.

Тема 8. АДРЕНОМИМЕТИКИ

Цель занятия: изучить возможности коррекции различных функций организма путем воздействия фармакологическими средствами на адренергическую передачу нервных импульсов.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- анатомо-физиологические особенности иннервации органов;
- биохимические особенности механизма передачи нервных импульсов в адренергических синапсах;
- возможные пути воздействия на адренергическую передачу нервного возбуждения;
- классификацию адреномиметиков;
- механизмы действия и фармакологические характеристики адренопозитивных средств.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать (рассчитать) дозу препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии и др.);
- выбрать рациональный путь введения препарата с учетом локализации патологического процесса и степени тяжести;
- выписать рецепты в разных лекарственных формах.

Мотивация. Знание препаратов данной группы наиболее важно для кардиологической, пульмонологической, терапевтической, хирургической, акушерской практики, так как адреномиметические средства широко применяются для лечения острой сердечно-сосудистой недостаточности, гипертонической болезни, бронхиальной астмы, угрозе прерывания беременности и др.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: эпинефрин (адреналина гидрохлорид), норэпинефрин (норадреналина гидротартрат), фенилефрин (мезатон), нафазолин (нафтизин, санорин), сальбутамол, фенотерол (партусистен, беротек), клонидин (клофелин), эфедрина гидрохлорид, добутамин (добутрекс).

Выписать рецепты по показаниям: острая сердечная недостаточность, сосудистый коллапс, острый ринит, купирование приступа бронхиальной астмы, профилактика приступов бронхиальной астмы, угроза прерывания беременности, гипертоническая болезнь, пролонгирование действия местных анестетиков, атриовентрикулярная блокада.

Вопросы для самоподготовки

1. Строение адренергического синапса; синтез, депонирование, катаболизм медиаторов и механизм адренергической передачи нервного возбуждения.
2. Классификация адренорецепторов, локализация и эффекты возбуждения.
3. Классификация адреномиметических препаратов прямого и непрямого действия.
4. Механизм действия, основные эффекты и их применение, побочные эффекты и противопоказания к назначению адреномиметиков прямого и непрямого действия.
5. Симптомы передозировки и меры помощи.

Содержание занятия

Адренорецепторы неоднородны, различаются по локализации, связи с посредниками и эффектам при их возбуждении (табл. 21). Иннервируемые постсинаптические рецепторы α_1 и β_1 , возбуждаются медиатором норадреналином; неиннервируемые (внесинаптические) рецепторы α_2 и β_2 возбуждаются катехоламинами, циркулирующими в крови; пресинаптические рецепторы α_2 и β_2 регулируют высвобождение медиаторов в синаптическую щель.

Таблица 21

Локализация адренорецепторов и эффекты их возбуждения

Локализация адренорецепторов	Эффекты, возникающие при стимуляции адренорецепторов			
	α_1	α_2	β_1	β_2
<i>Пост- и внесинаптические</i>				
Сосуды	Сужение	Сужение	Расширение	Расширение
Сердце	—	—	Повышение возбудимости, автоматизма, проводимости, сократимости	—
Бронхи	Сокращение предальвеолярного жома	—	Расширение	Расширение
Селезенка	Констрикция капсулы	—	—	—
Радиальная мышца радужки	Сокращение (мидриаз)	—	—	—
Миометрий	Сокращение	—	—	Расслабление

Локализация адренорецепторов	Эффекты, возникающие при стимуляции адренорецепторов			
	α_1	α_2	β_1	β_2
ЮГА почек	—	Уменьшение секреции ре- нина	Увеличение се- креции ренина	Увеличение секреции ре- нина
Жировая ткань (адипоциты)	—	Уменьшение липолиза	Активация ли- полиза (β_3)	—
Печень (гепатоци- ты)	—	Уменьшение гликогенолиза	—	Увеличение гликогенолиза
Щитовидная желе- за (тироциты)	—	Уменьшение секреции гормонов	—	Увеличение секреции гор- монов
Поджелудочная железа	—	Уменьшение секреции ин- сулина	—	Увеличение секреции ин- сулина
Тромбоциты	—	Увеличение агрегации. Увеличение выделения гистамина	—	Уменьшение агрегации. Уменьшение выделения гистамина
<i>Пресинаптические</i>				
В окончаниях хо- лин, адрен-, дофа- мин-, серотонинер- гических нейронов	—	Уменьшение выделения медиаторов в синаптиче- скую щель	—	Увеличение выделения медиаторов в синаптиче- скую щель

Адреномиметики (табл. 22) могут оказывать прямое и не прямое возбуждающее влияние на адренорецепторы.

Таблица 22

Классификация адренопозитивных средств

Адреномиметики прямого действия			Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)
α, β	α	β	
$\beta_1, \beta_2, \alpha_1, \alpha_2$: эпинефрин (ад- реналин) $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$: норэ- пинефрин (но- радреналин)	α_1 : фенилефрин (ме- затон), этилефрин (фетанол) α_2 внесинаптич.: на- фазолин (нафтизин, санорин), ксиломета- золин (галазолин) α_2 пресинаптич.: кло-	β_1, β_2 : изопреналин (изадрин), орципре- налин (алупент, аст- мопент) β_1 : добутамин (добут- рекс) β_2 : фенотерол (биро- тек, партусистен),	Эфедрин Комбинированные препараты: «Брон- холитин», «Эфа- тин»

Адреномиметики прямого действия			Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)
α, β	α	β	
	нидин (клофелин), гуанфацин (эстулик), метилдофа (альдомет)	сальбутамол (совен- тол, сальбупарт), тер- буталин (бриканил), ритодрин, формоте- рол, сальметерол, гек- сопреналин (ипрадол, гинипрал)	

Адреномиметики прямого действия

α -Адреномиметики за счет прямой активации пост- и внесинаптических α -адренорецепторов вызывают сужение сосудов. В результате повышается ОПС сосудов и системное АД. Норэпинефрин в большей степени влияет на сосуды, а за счет возбуждения β_1 -адренореактивных систем миокарда умеренно увеличивает сократимость миокарда и слабо активирует синусовый узел (однако это маскируется вагус-рефлексом). Нафазолин и ксилометазолин, стимулируя внесинаптические α_2 -адренорецепторы сосудов, вызывают их сужение, при закапывании в нос уменьшают набухание слизистой оболочки носа и отделение слизи.

Показания к назначению α -адреномиметиков: острая сосудистая недостаточность, хронические гипотонические состояния, для пролонгирования действия местных анестетиков, острые риниты, носовые кровотечения, открытоугольная глаукома.

Противопоказания: тяжелые органические заболевания сердца и сосудов (являются относительными в условиях экстренной терапии), закрытоугольная глаукома, аденома простаты.

Осложнения при применении:

- феномен централизации кровообращения и нарушение регионарного кровотока, как следствие – снижение перфузии органов с высокой плотностью α_1 -адренорецепторов (нарушение микроциркуляции сосудов почек и органов брюшной полости);

- увеличение пред- и постнагрузки на миокард, что приводит к угрозе развития острой левожелудочковой недостаточности (опасность кардиогенного отека легких);

- повышение давления в сосудах легких – эффект «заклинивания» крови в легочных капиллярах, также угрожает развитием отека легких;

- нарушение кровоснабжения и атрофия слизистой оболочки носа при длительном применении в виде капель в нос, развитие трофических язв;

- спазм предальвеолярного жома и нарушение газообмена в легких.

α_2 -Адреномиметики пресинаптического действия относятся к группе антигипертензивных средств с центральным механизмом действия. Они возбуждают α_2 -адренорецепторы, несущие тормозную функцию по отношению к прессорному отделу вазомоторного центра в продолговатом мозге, а также к высшим симпатическим центрам в гипоталамусе. Гипотензивное действие препаратов также связано с активацией пресинаптических тормозных α_2 -адренорецепторов в окончаниях симпатических нервов. Это приводит к снижению высвобождения и синтеза катехоламинов и ренина. Клонидин оказывает выраженное психоседативное и умеренное анальгетическое действие.

Показаниями к назначению являются гипертоническая болезнь ПА и ПБ стадии, гипертонические кризы, в наркологии назначают для подавления абстинентного синдрома, в офтальмологии – местно при глаукоме.

Осложнения: сонливость, утомляемость, потенцирование действия алкоголя и других депримирующих веществ, лекарственный паркинсонизм и гиперпролактинемия, привыкание, запоры и сухость во рту; при внутривенном струйном введении кратковременное повышение АД. Внезапное прекращение курсовой терапии клонидином может привести к гипертоническому кризу (феномен «отдачи») вследствие исчезновения тормозящего влияния на симпатические центры и увеличения выброса катехоламинов.

β -Адреномиметики. При возбуждении β_1 -адренорецепторов наблюдаются кардиотропные эффекты: увеличение силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект) с повышением УО и МОС; повышение возбудимости и автоматизма миокарда (положительный батмотропный эффект); улучшение проводимости импульсов в атриовентрикулярном узле и в системе Гиса–Пуркинье (положительный дромотропный эффект); тахикардия (положительный хронотропный эффект). Недостатком в действии β_1 -адреномиметиков на миокард является резкое увеличение кислородного запроса, переключение обмена веществ на катаболизм. Это приводит к быстрому истощению метаболического и функционального резервов миокарда.

За счет стимуляции β_2 -адренорецепторов препараты расширяют бронхи, сосуды сердца, мозга, скелетных мышц, снижают тонус беременной матки, стимулируют обмен веществ (гликогенолиз, липолиз).

Широкое использование препаратов этого ряда обусловлено эффектами возбуждения преимущественно β -адренорецепторов (табл. 23).

Таблица 23

Показания к назначению β -адреномиметиков

Основные показания	Препараты выбора
Острая сердечная недостаточность (как кардиостимуляторы)	Добутамин
Сердечные блокады	Орципреналин, изопреналин

Основные показания	Препараты выбора
Остановка сердца Бронхоспазм (ингаляционно)	Эпинефрин Салбутамол (савентол), орципреналин (алупент, астмопент), беротек, бриканил, ипратропий (новодрин, эуспиран)
Гипогликемия Угроза прерывания беременности (как токолитики) Анафилактический шок	Эпинефрин Партусистен, ритодрин, сальбутамол (сальбутамол), гексопреналин (гинипрал), тербуталин Эпинефрин

Эпинефрин является стимулятором всех типов адренорецепторов (табл. 24), но в большей степени он оказывает выраженное кардиостимулирующее действие.

Таблица 24

Эффекты эпинефрина

Тип адренорецепторов	Эффекты возбуждения
α_1 -Постсинаптические	Сокращение сосудов кожи и слизистых оболочек, органов брюшной полости, скелетных мышц; увеличение венозного возврата к миокарду; усиление сокращения миомеридии; сокращение капсулы селезенки; сокращение радиальной мышцы радужки и расширение зрачка
α_2 -Вне- и пресинаптические	Угнетение симпатического влияния – расширение сосудов, уменьшение ОПС сосудов, в том числе сосудов почек, уменьшение секреции инсулина и гормонов щитовидной железы
β_1 -Постсинаптические	Увеличение силы и частоты сердечных сокращений (возрастает УО и МОС); повышение возбудимости, проводимости и автоматизма миокарда; повышение потребности миокарда в кислороде
β_2 -Вне- и пресинаптические	Расслабление мускулатуры бронхов и устранение бронхоспазма; расширение сосудов мозга, сердца, скелетных мышц; угнетение сокращения матки; увеличение секреции инсулина, тиреоидных гормонов и ренина; повышение гликогенолиза в печени и скелетных мышцах; повышение липолиза в жировой ткани (β_3), уменьшение высвобождения медиаторов аллергии

Противопоказания к назначению эпинефрина и β -адреномиметиков: гипертоническая болезнь, ИБС, аритмии, кардиосклероз и другие тяжелые органические поражения сердца, гипертиреоз, сахарный диабет, беременность, паркинсонизм.

Осложнения при применении: головокружение, головная боль, страх, беспокойство, слабость, тремор, гипертензия, тахикардия, кислородное голодание миокарда.

Адреномиметики непрямого типа действия (симпатомиметики) ингибируют МАО и увеличивают освобождение катехоламинов из пресинаптических окончаний, тормозят обратный нейрональный захват катехоламинов и sensibiliziruyut postsinapticheskiye adrenoreceptory. В результате накопления эндогенных катехоламинов в синаптической щели наблюдаются эффекты возбуждения α - и β -адренорецепторов: мидриаз, расширение бронхов, сужение периферических сосудов и повышение системного АД, снижение перистальтики кишечника, увеличение силы и частоты сердечных сокращений, возбуждение ЦНС, гипергликемия, усиление мышечной работы, анорексигенный эффект.

Эфедрин применяется при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях, ринитах (капли в нос), острой сосудистой недостаточности, брадикардии, нарушении АВ-проводимости, отравлениях веществами, угнетающими ЦНС (снотворные, наркотики и др.), в качестве пробуждающего средства при нарколепсии, энурезе и миастении.

Осложнения при применении (помимо присущих всем адреномиметикам): развитие привыкания (феномен тахифилаксии) и пристрастия (доступ к препарату ограничен, показания должны быть строго обоснованы).

Противопоказания к назначению: тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, гипертиреоз, сахарный диабет, бессонница, судорожная готовность и другие виды возбуждения ЦНС.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Проба на стойкость эpineфрина.

В две пробирки налить по 1 мл 0,1% раствора эpineфрина гидрохлорида. В одну пробирку прибавить 3 капли 5% раствора гидрокарбоната натрия. Вторую пробирку использовать для контроля. Через 5 мин сравнить окраску растворов в обеих пробирках.

Объяснить причины нестойкости эpineфрина. Указать правила хранения растворов препарата.

Опыт 2. Проба на стойкость эpineфрина и мезатона к нагреванию.

В две пробирки налить по 1 мл 0,1% раствора эpineфрина и 1% раствора мезатона и нагреть до кипения. Наблюдать за изменением цвета растворов.

Объяснить причину изменения окраски растворов и указать практическое значение полученных результатов.

Опыт 3. Действие эpineфрина на изолированное сердце.

В жидкость, перфузируемую через изолированное сердце крысы, ввести 0,1 мл 0,1% раствора эпинефрина. Отметить на ленте кимографа изменение частоты и амплитуды сокращений сердца, оттока перфузата.

Объяснить эффекты эпинефрина.

Опыт 4. Влияние эпинефрина на сосуды.

Обездвижить лягушку внутримышечным введением 0,3 мл 1% раствора диплафина. Через 5 мин у фиксированной лягушки осторожно растянуть язык и прикрепить над отверстием пробковой пластинки. Наблюдать в микроскоп при прямом увеличении за состоянием капиллярной сети, мелкими сосудами и скоростью кровотока в них. Затем на поверхность языка нанести 2 капли раствора эпинефрина 1 : 1000. Наблюдать в течение 10–15 мин за изменением просвета сосудов и скоростью кровотока в них.

Объяснить характер действия эпинефрина на сосуды различного калибра и механизм этих эффектов.

Опыт 5. Влияние эпинефрина на величину зрачка изолированного глаза лягушки.

Цель: выявить реакцию адренореактивных систем радужки глаза на эпинефрин.

Ход опыта: у лягушки изолировать оба глаза. Эту манипуляцию следует проводить, начиная с наружного угла глаза, весьма осторожно, чтобы не повредить стенку глазного яблока. При этом постепенно отпрепарировать от глазного яблока веки, мышцы, клетчатку.

Один глаз тотчас положить на часовое стекло в раствор Рингера, а другой – на часовое стекло с раствором эпинефрина гидрохлорида 1 : 10 000. Через 5–10 мин сравнить величину зрачков обоих глаз при равном освещении.

Сделать вывод. Описать механизм действия эпинефрина.

Опыт 6. Действие эпинефрина на изолированное сердце.

Ход опыта: в желудочек изолированного сердца лягушки (за 10–12 ч до занятия) вставить канюлю, содержащую 1 мл рингеровского раствора (сердце должно быть утомлено длительной работой после изоляции.) Соединить верхушку сердца с рычагом самописца. В течение нескольких минут наблюдать запись сердечных сокращений на ленте кимографа, обратить внимание на их амплитуду и ритм. Прибавить в канюлю 2 капли 0,001% раствора эпинефрина гидрохлорида (высчитать концентрацию в канюле) и наблюдать за изменением сердечных сокращений.

Объяснить полученные данные и указать их практическую значимость.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больному глаукомой необходимо обследовать глазное дно.

Какие препараты можно использовать для этой цели? Обоснуйте ваш выбор.

Задача 2. Больному с бронхоспазмом было назначено лекарство. Приступы бронхоспазма исчезли, но появились беспокойство, бессонница, возбуждение, головная боль, увеличение артериального давления. При повторных введениях бронхолитический эффект препарата ослабевал.

Какой препарат был назначен больному? Механизм возникших осложнений и их предупреждение.

Задача 3. У женщины развились бурные родовые схватки, угрожающие жизни плода и ее здоровью.

Какие препараты могут ослабить чрезмерные преждевременные сокращения матки?

Задача 4. У больного бронхиальная астма.

Какие группы адренергических средств предпочтительнее использовать? Какие лекарственные формы и пути введения лучше применить?

Тема 9. АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СИМПАТОЛИТИКИ, АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Цель занятия: изучить возможность коррекции различных функций организма путем угнетения фармакологическими средствами передачи импульсов в адренергических синапсах.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- анатомо-физиологические особенности иннервации органов;
- возможные пути воздействия на адренергическую передачу;
- классификацию адренонегативных средств;
- фармакологическую характеристику и механизм действия адреноблокаторов и симпатолитиков.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать (рассчитать) дозировку препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента (возраст, пол, масса тела, наличие сопутствующей патологии и др.);
- выбрать рациональный путь введения препарата с учетом степени тяжести и локализации патологического процесса;
- выписать рецепты в разных лекарственных формах.

Мотивация. Знание препаратов этой фармакологической группы наиболее важно для кардиологической, хирургической, терапевтической практики, так как антиадренергические средства широко применяются для лечения гипертонической болезни, при аритмиях сердца, ишемических повреждениях миокарда, нарушениях периферического кровообращения.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: бретилий (орнид), фентоламин, пропранолол (анаприлин, обзидан), пророксан (пирроксан), празозин (пратсилон), лабеталол, талинолол (трандат), тимолол (глазные капли), окспренолол, ацебутолол, ницерголин (сермион).

Выписать рецепты по показаниям: при гипертонической болезни, спазмах сосудов нижних конечностей, трофических язвах нижних конечностей, сердечной аритмии (кардиоселективный препарат), симпатико-адреналовом кризе, ишемической болезни сердца, при нарушении мозгового кровообращения, антиаритмик из группы симпатолитиков.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация адренорецепторов, их локализация и эффекты, возникающие при блокаде.
2. Понятие об антиадренергических средствах, их классификация.
3. Механизм действия симпатолитиков.
4. Механизм действия адреноблокаторов.
5. Эффекты, вызываемые препаратами различных групп.
6. Сравнительная характеристика.
7. Показания и противопоказания к назначению препаратов.
8. Осложнения при применении.
9. Симптомы передозировки и меры помощи.

Содержание занятия

Эффекты, возникающие при блокаде адренорецепторов, противоположны эффектам их возбуждения. Классификация антиадренергических средств представлена в табл. 25.

Таблица 25

Классификация адренонегативных средств

Симпатолитики	Адреноблокаторы		
	α, β	α	β
Резерпин Гуанетидин (октадин) Брелий (орнид)	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$: лабеталол, проксодолол, карведилол	α_1, α_2 : фентоламин, троподифен (тропафен), дигидроэрготоксин (редергин), дигидроэрготамин, ницерголин (сермион), пророксан (пироксан), бутироксан α_1 : празозин, доксазолин, тамсулозин	β_1, β_2 : пропранолол (анаприлин), тимолол (окупрес), надолол (коргард) С внутренней СМА: окспренолол, пиндолол, алпренолол β_1 : метопролол, атенолол, талинолол С внутренней СМА: ацебутолол, практолол

Примечание. СМА – симпатомиметическая активность.

Симпатолитики нарушают синтез, депонирование и освобождение катехоламинов из окончаний симпатических волокон, в результате чего истощаются запасы медиаторов и угнетается передача возбуждения с адренергических нервов на эффекторные клетки. Основными препаратами являются резерпин (рауседил), гуанетидин (октадин, изобарин), брелий (орнид). Основной эффект – антигипертензивный.

Резерпин снижает АД постепенно (в первые 3–4 дня давление возрастает). Оказывает седативное и некоторое антипсихотическое действие. Используется главным образом для лечения гипертонической болезни на фоне психических заболеваний и гиперсимпатикотонии. Гуанетидин при местном применении вызывает миоз и снижение внутриглазного давления, применяется при открытоугольной форме глаукомы. Брелий оказывает противоритмическое действие, применяется при желудочковой аритмии, экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотония, брадикардия, нарушение АВ-проводимости, повышение секреции и моторики ЖКТ, тошнота, рвота, понос, бронхоспазм, утеротония. Резерпин вызывает сонливость, депрессию, паркинсонизм и гиперпролактинемию.

Противопоказания к назначению: выраженный коронарный и церебральный атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, гипотония, выраженная почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, беременность.

При передозировке назначают адреномиметики прямого действия (норэпинефрин, фенилефрин), холинолитики (атропин).

Адреноблокаторы. По действию на рецепторы выделяют неселективные (и α , и β) и селективные (или α , или β) адреноблокаторы.

Препараты неселективного действия вызывают снижение ЧСС, МОС (за счет блокады β -рецепторов миокарда), ОЦК (за счет блокады β -рецепторов юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек, снижения секреции ренина, альдостерона и АДГ) и ОПС (за счет блокады α -рецепторов сосудов, уменьшения образования ангиотензина II и вазопрессина). В результате снижается АД, нагрузка на сердце и потребность миокарда в кислороде. Проксодолол снижает внутриглазное давление при местном применении.

Применение: лечение гипертонической болезни и купирование гипертонического криза (лабеталол и карведилол), лечение открытоугольной глаукомы (проксодолол).

Побочные эффекты: постуральная гипотензия, рефлекторная тахикардия, нарушение АВ-проводимости, повышение тонуса бронхов.

α_1 -Адреноблокаторы – празозин и доксазозин вызывают периферическую артериальную вазодилатацию и уменьшение нагрузки на миокард, поэтому их применяют при гипертензиях, сердечной недостаточности, спазмах периферических сосудов.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, тахикардия, головокружение, слабость, сонливость, привыкание.

Тамсулозин – блокатор α_1 -рецепторов в сфинктерах мочевыводящих путей и простаты. Вызывает их расслабление и облегчает отток мочи при гиперплазии простаты.

α_1 -, α_2 -Адреноблокаторы (фентоламин, тропидифен, дигидроэрготамин и др.) вследствие блокады α_1 постсинаптических и α_2 внесинаптических адренорецепторов расширяют артериолы, прекапилляры и венулы, а блокируя α_2 -рецепторы на пресинаптической мембране увеличивают освобождение норадреналина в синаптическую щель, который активирует в основном β -рецепторы, так как α -рецепторы заблокированы. При этом уменьшается ОПС сосудов и системное АД, но может возрастать ЧСС. Препараты с центральным компонентом действия улучшают кровоснабжение мозга и оказывают успокаивающий эффект (пропоксан).

Применяются препараты периферического действия главным образом при нарушениях периферического кровообращения: болезнь Рейно, эндартерииты, трофические язвы, ожоги, пролежни, в комплексном лечении шоковых состояний и отека легких, а также при гипертензивных кризах, для диагностики феохромоцитомы. Препараты, проникающие в ЦНС – при диэнцефальных (симптоадреноловых) кризах, а также как «дневные» транквилизаторы.

Побочные эффекты: повышение сократительной активности желудочно-кишечного тракта и секреции желудочного сока – боль в животе, тошнота, рвота, понос, обострение язвенной болезни желудка, тахикардия и аритмия, ортостатический коллапс.

β -Адреноблокаторы проявляют 3 вида кардиотропной активности: специфический β -адренолитический эффект, особенно характерный для препаратов с селективным действием на β_1 -адренорецепторы; кроме того, некоторые препараты обладают внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим действием (табл. 26).

Они блокируют положительный инотропный и хронотропный эффекты катехоламинов и вызывают ряд кардиальных явлений: урежают сердцебиение; уменьшают силу сердечных сокращений, сердечный выброс, потребление миокардом кислорода; тормозят автоматизм в синусовом узле и в гетеротопных очагах возбуждения, замедляют проводимость через АВ-узел и внутрижелудочковую проводимость.

β_1 -, β_2 -Адреноблокаторы вызывают ряд метаболических сдвигов: угнетают гликогенолиз в печени и скелетных мышцах, тормозят липолиз, предотвращают повышение уровня свободных жирных кислот в крови, уменьшают высвобождение гормонов щитовидной железы. В механизме антигипертензивного действия β -адреноблокаторов играет роль уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы. Пропранолол, окспренолол и пиндолол вызывают седативный и анксиолитический эффекты.

Классификация β -адреноблокаторов

Неселективные (β_1 и β_2) блокаторы		Кардиоселективные (β_1) блокаторы	
Без внутренней СМА	С внутренней СМА	Без внутренней СМА	С внутренней СМА
Тимолол Надолол Соталол	Алпронолол Пенбутолол Бопиндолол	Атенолол Талинолол Бисопролол	Практолол
С мембраностабилизирующей активностью			
Пропранолол (ана-прилин, тонум)	Окспренолол (тра-зикор) Пиндолол (вискен)	Метопролол (бета-лок)	Ацебутолол (сек-траль)

Препараты с внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим действием подавляют нейрональный захват катехоламинов и оказывают более мягкое адреноблокирующее действие.

Применение: желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, трепетание предсердий, ИБС, гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз; местно при различных формах глаукомы (тимолол, тонум). Препараты с центральным компонентом действия (пропранолол, окспренолол) – при состояниях тревоги и страха с вовлечением симпатoadреналовой системы.

Побочные эффекты: бронхоспазм, симптомы застойной сердечной недостаточности, брадикардия, АВ-блокада, повышение тонуса беременной матки, гипогликемические состояния, ухудшение периферического кровообращения.

β -Адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, сердечной недостаточности, нарушении АВ-проводимости, брадикардии, беременности, нарушении периферического кровообращения, сахарном диабете.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние дигидроэрготоксина на развитие адреналинового отека легких у крыс.

Цель: изучить возможность использования α -адреноблокаторов при отеке легких.

Ход опыта: взять 4 крыс, двум из них ввести подкожно дигидроэрготоксин из расчета 1 мг/кг. Через 30 мин им и 2 контрольным крысам ввести 0,1% раствор эпинефрина гидрохлорида из расчета 5 мг/кг внутривенно; наблюдать за состоянием животных. Произвести вскрытие тех и других. Отпрепарировать легкие и осмотреть их. Обратит внимание на цвет и объем легких.

Объяснить полученные различия, указать практическую значимость полученных наблюдений.

Опыт 2. Влияние дигидроэрготоксина на просвет сосудов.

Цель: убедиться в сосудорасширяющем действии дигидроэрготоксина.

Ход опыта: разрушить у лягушки головной и спинной мозг. Обнажить сердце и близлежащие крупные сосуды. Снять перикард. Под левую аорту подвести две лигатуры. Через надрез аорты ввести стеклянную канюлю с резиновой трубкой, через которую осуществить ток раствора Рингера. Подсчитывать ежесекундно в течение 5 мин количество капель, после чего в резиновую трубку ввести 0,1 мл дигидроэрготоксина и в течение этого же периода времени продолжить подсчет капель. В последующие 5 мин провести подсчет капель после введения 0,1 мл 0,1% раствора эpineфрина гидрохлорида.

Результаты опыта изобразить графически в протоколе. Объяснить полученные данные и указать их практическую значимость.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больному с жалобами на приступы тахикардии и астматоидным бронхитом был назначен препарат. Тахикардия исчезла, снизилось артериальное давление, но появились приступы удушья.

Какой препарат был назначен больному? Какова причина возникших осложнений? Какой группе препаратов необходимо отдать предпочтение и почему?

Задача 2. Пожилому больному с расстройством периферического кровообращения был назначен препарат. Через неделю врач отметил у больного тахикардию.

Из какой фармакологической группы назначенный препарат? Механизм его действия и причина возникшего осложнения?

Задача 3. Больная гипертонической болезнью поступила в терапевтическое отделение с тахикардией. В арсенале лекарственных средств имеются: фентоламин, тропидифен, празозин.

Выберите необходимый препарат и обоснуйте ваш выбор.

Задача 4. Больной, длительно лечившийся от гипертонической болезни препаратом, пожаловался врачу на появившуюся боль в области желудка, саливацию, отечность слизистой оболочки носа. После обследования у больного была выявлена язвенная болезнь желудка.

Какой препарат с гипотензивным действием мог вызвать язвенную болезнь желудка? Каковы механизмы его антигипертензивного и побочного действия? Как можно предупредить развитие язвенного процесса? Какие еще побочные эффекты он вызывает?

Задача 5. Для лечения стенокардии был назначен препарат кардиоселективного адренергического действия. Боль в области сердца прекратилась, однако развилась недостаточность левого желудочка, приведшая к отеку легких.

Какой препарат мог быть назначен больному? Механизм его действия.

Задача 6. У женщины, принимавшей резерпин в конце беременности по поводу высокого артериального давления, родился ребенок, который в течение нескольких дней находился в состоянии летаргии с нарушением носового дыхания.

Чем вызвано такое состояние ребенка?

Тема 10. ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДОФАМИН-, ГИСТАМИН- И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Цель занятия: изучить возможности коррекции различных функций организма веществами, возбуждающими или угнетающими передачу нервных импульсов в дофамино-, гистамино- и серотонинореактивных системах.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- строение и механизм передачи нервного импульса в дофамин- и серотонинергических синапсах;
- возможные пути воздействия на дофамин-, гистамин- и серотонинергическую передачу;
- эффекты дофамина, гистамина и серотонина;
- механизмы развития анафилактических реакций;
- направления лечения гиперчувствительности немедленного типа;
- классификации и механизмы действия дофаминергических, серотонинергических и гистаминергических средств;
- клиническое применение и показания к использованию веществ, влияющих на дофамино-, гистамино- и серотонинореактивные системы.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать (рассчитать) дозу препарата с учетом возраста, массы тела, пола и наличия сопутствующей патологии;
- выбрать рациональный путь введения препарата с учетом степени тяжести и локализации патологического процесса;
- выписать рецепты в разных лекарственных формах.

Мотивация. Знание препаратов данных фармакологических групп необходимо врачам «Скорой помощи» для лечения кардиогенного, травматического и анафилактического шока, а также врачам-терапевтам при лечении язвенной болезни ЖКТ, эндокринологам, гинекологам и андрологам при лечении синдрома Иценко–Кушинга, акромегалии, гиперпролактинемии, аллергологам, неврологам при лечении паркинсонизма, мигрени и других патологических состояний, связанных с нарушением медиации гистамин-, серотонин- и дофаминергических систем.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: допамин (дофамин, метилдоп), амантадин (мидантан), леводопа + карбидопа (наком), апоморфина гидро-

хлорид, ципрогептадин (перитол), серотонина адипинат, тропisetрон (новобан), суматриптан, лизурид (лизенил), метоклопрамид (реглан, церукал), домперидон (мотилиум), дифенгидрамин (димедрол), хлоропирамина гидрохлорид (супрастин), мебгидролин (диазолин), кромоглициевая кислота (кромогликат натрия, интал), роксатидин, кетотифен, дезлоратадин (эриус).

Выписать рецепты по показаниям: при кардиогенном шоке, галакторее, паркинсонизме, крапивнице, язвенной болезни желудка, мигрени, противорвотное средство, рвотное при отравлении, «дневное» противоаллергическое средство.

Вопросы для самоподготовки

1. Строение дофаминергического синапса, механизм нервной передачи в нем.
2. Локализация дофаминовых рецепторов и эффекты, возникающие при их возбуждении и блокаде.
3. Классификация дофаминергических средств.
4. Механизмы действия, терапевтические эффекты и их применение, побочные эффекты и противопоказания к назначению дофаминергических средств.
5. Подтипы гистаминовых рецепторов, локализация, эффекты при возбуждении и блокаде.
6. Классификация гистаминергических средств.
7. Фармакологическая характеристика гистаминомиметиков и антигистаминных веществ: механизмы действия, полезные эффекты и их применение, побочные эффекты и противопоказания к назначению.
8. Строение серотонинергического синапса. Синтез, депонирование и катаболизм серотонина. Механизм передачи нервного возбуждения в серотонинергическом синапсе.
9. Классификация серотонинергических средств.
10. Механизмы действия, лечебные эффекты и их применение, побочные эффекты и противопоказания к назначению серотонинергических препаратов.

Содержание занятия

Дофаминочувствительные рецепторы неоднородны. Различаются по локализации, связи с вторичными мессенджерами и эффектам при возбуждении (табл. 27).

Классификация дофаминергических препаратов представлена в табл. 28.

Таблица 27

**Локализация дофаминореактивных систем и эффекты,
возникающие при их возбуждении**

Тип рецептора	Локализация	Эффекты возбуждения
D ₁	Сосуды почек, сердца, мозга, кишечника, гладкая мускулатура желудочно-кишечного тракта (на постсинаптической мембране)	Расслабление
D ₅	Миокард	Стимуляция сократимости
D ₃	Поджелудочная железа	Повышение секреции трипсина, химо tripsина
D ₁ –D ₅	ЦНС (лимбическая система) Гипоталамус – аденогипофиз	Повышение двигательной активности Снижение секреции пролактина, АКТГ, СТГ
D ₁	Триггер-зона рвотного центра	Тошнота, рвота
D ₂ , D ₃	Экстрапирамидная система	Антипаркинсоническое действие
D ₄ , D ₅	На пресинаптической мембране	Снижение высвобождения медиаторов

Таблица 28

Классификация дофаминергических средств

Дофаминомиметики		Дофаминоблокаторы
прямого действия	непрямого действия	
Допамин Апоморфин Агонисты, являющиеся производными алкалоидов спорыньи: бромокриптин (парлодел), лизурид (лизенил), перголид (пермакс), каберголин (достинекс) Прочие агонисты: прамипексол (мирапекс), ропинирол (реквикс), хинаголид (норпролакс)	Ингибиторы МАОВ: селегилин (когнитив, юмекс) Ингибиторы КОМТ: энтакапон (комтан) Стимуляторы дофаминергической передачи в ЦНС: амантадин (мидантан), мемантин (акатинол-мемантин), перибидил (проноран), Комбинированные препараты: леводопа + карбидопа (наком, допар), леводопа + бенсеразид (мадопар)	Метоклопрамид (церукал) Бромоприд (бимарал) Домперидон (мотилиум) Тиэтилперазин (торекан) Антипсихотики (хлорпромазин, этаперазин и др.)

Дофаминергические средства оказывают прямое и не прямое влияние на чувствительные рецепторы и передачу нервного возбуждения в синапсах. Влияние на дофаминергические процессы обуславливает различные эффекты и объясняет механизм действия препаратов.

Допамин вызывает дозозависимые эффекты (табл. 29). Вводится внутривенно капельно. Оказывает влияние преимущественно на сердечно-сосудистую систему. Не проникает через ГЭБ. Чаще используется способность дофамина оказывать одновременное кардиостимулирующее и вазодилатирующее или вазопрессорное действие.

Таблица 29

Зависимость эффектов дофамина от дозы

Доза	Рецептор	Основные эффекты
0,2–5 мкг/кг·мин	D ₁ -рецепторы	Уменьшение сопротивления почечных сосудов и тонуса прекапиллярных сфинктеров Увеличение почечного кровотока и почечной фильтрации Расширение мезентериальных сосудов Улучшение микроциркуляции в тканях
5–10 мкг/кг·мин	β ₁ -Адренорецепторы	Увеличение силы сердечных сокращений
	β ₂ -Адренорецепторы	Увеличение частоты сердечных сокращений Расширение коронарных сосудов и сосудов скелетных мышц
> 10 (до 50) мкг/кг·мин	α ₁ -Адренорецепторы	Повышение сопротивления периферических сосудов

Показания к применению: шоковые состояния различной этиологии (травматический, кардиогенный, токсический, послеоперационный, гиповолемический) с централизацией кровообращения, острая сердечно-сосудистая недостаточность (для улучшения гемодинамики), острая почечная недостаточность, цирроз печени (для улучшения трофики).

Побочные эффекты: большие дозы дофамина могут вызвать тахикардию, аритмию и ишемию миокарда, вазоконстрикцию и нарушение регионального кровообращения.

Апоморфин возбуждает D-рецепторы в основном в триггер-зоне продолговатого мозга, что сопровождается тошнотой и рвотой. Применяется в качестве рвотного средства.

Производные алкалоидов спорыньи и прочие агонисты стимулируют D-рецепторы преимущественно в экстрапирамидной системе и гипоталамо-гипофизарной системе. Это приводит к ослаблению проявлений паркинсонизма, болезни Иценко–Кушинга, акромегалии, гиперпролактинемии. Лизурид блокирует рецепторы серотонина и предупреждает приступы мигрени.

Леводопа декарбоксилируется до дофамина под действием дофа-декарбоксилаз. Для увеличения эффективности лечения паркинсонизма препарат комбинируют с блокаторами периферических декарбоксилаз: карбидопа в составе препарата «Наком», бенсеразид в составе препарата «Мадопар».

Механизм действия других не прямых дофаминомиметиков связан со стимуляцией высвобождения дофамина из нейрональных депо и повышением чувствительности дофаминовых рецепторов к медиатору амантадин (мидантан), ингибированием МАО (депренил) или КОМТ (энтакапон). Применяются для лечения болезни Паркинсона.

Побочные эффекты дофаминомиметиков связаны с возбуждением D-рецепторов в ЦНС и на периферии: диспепсические расстройства, ортостатическая гипотензия, аритмии, тошнота и рвота, анорексия, запор, бессонница, галлюцинации, психомоторное возбуждение.

Антагонисты дофаминовых рецепторов в триггер-зоне и ЖКТ: метоклопрамид (церукал) и бромоприд (бимарал). Используются при рвоте центрального генеза, гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Мотилиум не проникает в ЦНС – уменьшает рефлюкс-эзофагит, гиперацидный стаз, метеоризм, гипотонию и дискинезию ЖКТ.

Антидофаминовые средства – важнейший класс психотропных средств (нейролептики).

Гистаминергические средства. При воспалительных и аллергических процессах, а также при шоке, ацидозе, гипоксии, обезвоживании, ожогах происходит увеличенное освобождение гистамина, который возбуждает гистаминовые рецепторы и вызывает ряд характерных сдвигов (табл. 30).

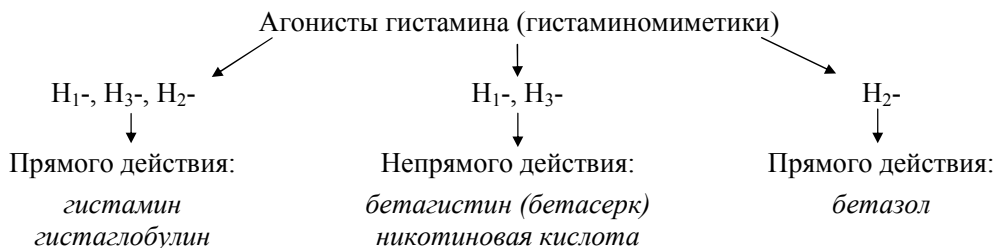
Таблица 30

Локализация гистаминореактивных систем

Тип рецептора	Локализация	Эффекты возбуждения
H ₁	Гладкая мускулатура бронхов, кишечника, матки	Повышение тонуса
	Сосудистая стенка артериол, венул, капилляров	Снижение АД, паралич прекапиллярных сфинктеров, повышение проницаемости и увеличение экссудации, отек, сгущение крови
	Слизистые оболочки	Набухание и увеличение секреции слизи
	Миокард	Уменьшение проводимости и силы сокращений
H ₂	ЦНС (рвотный центр)	Рвота
	Пищеварительные железы	Увеличение секреции HCl и желудочного сока

Тип рецептора	Локализация	Эффекты возбуждения
H ₃	Бронхиальные железы Тучные клетки и базофилы	Увеличение секреции Торможение освобождения содержимого гранул
	Пресинаптически в окончаниях нейронов ЦНС	Уменьшение высвобождения медиаторов
H ₄	Мембраны клеток	Регуляция воспалительного ответа

Классификация гистаминомиметиков



Введение гистамина вызывает гиперемию тканей, ослабление чувства боли, уменьшение высвобождения эндогенного гистамина из тучных клеток, увеличение секреции HCl в желудке. Применяется гистамин при полиартрите, радикулите, диагностике функций желез желудка и для десенсибилизирующей терапии (малыми дозами) аллергических заболеваний.

Гистаглобулин содержит в 1 мл 0,1 мкг гистамина (возбуждает H₂-рецепторы тучных клеток) и 6 мг IgG (вступает в связь с аллергенами, циркулирующими в крови). Применяется при аллергических заболеваниях I типа в стадии ремиссии.

Бетагистин подавляет ферментативную инактивацию гистамина. Применяется при кинетозах, болезни Меньера, вестибулярных заболеваниях, сопровождающихся приступами головокружения, шумом в ушах, тошнотой, рвотой, поскольку улучшает микроциркуляцию лабиринта внутреннего уха.

Никотиновая кислота, усиливая высвобождение гистамина из депо, улучшает микроциркуляцию. Применяется при нарушении кровоснабжения глаза, уха, головного мозга.

Бетазол увеличивает секрецию желудочного сока через H₂-рецепторы и применяется для диагностических целей.

Осложнения при использовании гистаминомиметиков: кожный зуд, расстройства ЖКТ, коллапс, бронхоспазм.

Широкое применение в качестве лекарственных средств получили антигистаминные вещества, которые различаются по механизму действия и по влиянию на ЦНС.

Классификация антигистаминных средств по механизму действия

1. Препараты, блокирующие преимущественно H₁-рецепторы.

1-е поколение – блокируют периферические и центральные H₁-рецепторы, вызывают мощный седативный эффект: дифенгидрамин (димедрол), мебгидролин (диазолин), хифенадин (фенкарол), хлоропирамин (супрастин), прометазин (пипольфен, дипразин), гидроксизина гидрохлорид (атаракс), клемастин (тавегил), диметинден (фенистил), оксатомид (тинсет), бомипин (совентол), меквитазин (прималан).

Препараты с антисеротониновым и холинолитическим эффектом: ципрогептадин (перитол), димебон, сетастин (лодерикс).

2-е поколение – блокируют гистаминовые рецепторы и стабилизируют мембрану тучных клеток: кетотифен (затиден), акривастин (семпрекс), эбастин (кестин), цетиризин (зиртек), лоратадин (klaritin).

3-е поколение – действуют только на периферические H₁-рецепторы, не вызывают седативного эффекта, стабилизируют мембрану тучных клеток: фексофенадин (телфаст), азелостин (аллергодил), дезлоратадин (эриус).

H₁-блокаторы являются конкурентными антагонистами гистамина и эффективны до высвобождения гистамина из депо. Способны предупреждать и нивелировать проявления аллергических реакций.

Показания к применению:

- аллергические реакции по типу ГНТ – анафилактический шок*, крапивница, отек Квинке, сенная лихорадка, поллинозы, бронхиальная астма (H₁-гистаминолитики);

- неаллергические заболевания, сопровождающиеся выделением гистамина, – ожоги, обморожения, лучевая болезнь, гипертоническая болезнь;

- рвота центрального генеза (прометазин, дифенгидрамин);

- премедикация (прометазин, дифенгидрамин);

- кинетозы (морская и воздушная болезни).

2. Препараты, блокирующие H₂-рецепторы.

1-е поколение (производные имидазола): циметидин (тагамед), оксметидин;

2-е поколение (производные фурана): ранитидин;

3-е поколение (производные тиазола): фамотидин;

4-е поколение (производные тиазола): низатидин, тиотидин;

5-е поколение (производные сложных гетероциклов): роксатидин.

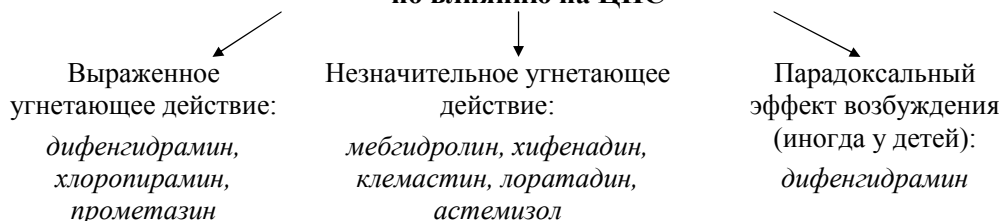
* Для купирования анафилактического шока следует использовать функциональные (неконкурентные, физиологические) антагонисты гистамина – эпинефрин (адреналин), аминофиллин (эуфиллин), глюкокортикоиды (устраняют действие гистамина на тонус гладкой мускулатуры, сосудистую проницаемость, сердечную проводимость через негистаминовые рецепторы).

Применение: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

3. **Препараты, блокирующие H₃-рецепторы:** типролизант (tiprolisant).

Применение: расстройства сна, шизофрения, ожирение.

Классификация H₁-гистаминолитиков по влиянию на ЦНС



H₁-гистаминолитики 1-го поколения обладают сопутствующими эффектами: местноанестезирующим, седативным, противорвотным, холинолитическим, α-адреноблокирующим, противовоспалительным, спазмолитическим.

Побочные эффекты: толерантность (неперекрестная) к 5–7-му дню лечения, сонливость, замедление физических и психических реакций, сосудистая гипотензия (ганглио- и адреноблокирующее действие), атропиноподобное (M-блокирующее) действие, стимуляция ЦНС в высоких дозах (возбуждение, бессонница, тремор), токсикомании, галлюцинации и психическая зависимость, угнетение дыхания при передозировке, усиление проявлений аллергии (дерматит, агранулоцитоз) у больных с повышенной чувствительностью H₂-рецепторов лимфоцитов при гистаминемии (в этой ситуации нужно комбинировать H₁- и H₂-гистаминоблокаторы).

Классификация средств, применяемых при гиперчувствительности немедленного типа

1. Вещества, влияющие на иммунологическую стадию аллергической реакции – иммуностимуляторы Т-супрессоров:

- левамизол, теофиллин, кетотифен – уменьшают количество иммуноглобулинов;
- десенсибилизаторы: IgG противоаллергический, гистаглобулин, никотиновая кислота – изменяют соотношение IgG и IgE;
- вещества, снижающие активность комплемента: гепарин, ε-аминокапроновая кислота.

2. Вещества, снижающие выброс медиаторов из базофилов и тучных клеток – глюкокортикоиды:

- преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон – препятствуют взаимодействию рецепторов с IgE;
- индукторы выделения эндогенных глюкокортикоидов – аскорбиновая кислота, пантотенат кальция;

- протекторы мембран тучных клеток (препятствуют открытию кальциевых каналов):

- β -адреномиметики: эпинефрин (адреналин), сальбутамол, фенотерол (беротек) – повышают уровень цАМФ;

- М-холинолитики: атропин, атропент – снижают уровень цГМФ;

- ксантины: теofilлин, аминофиллин (эуфиллин) – повышают уровень цАМФ;

- препараты кальция – стабилизируют мембрану;

- кетотифен, интал – нарушают проводимость Ca^{++} -каналов.

3. Вещества, влияющие на обмен гистамина:

- уменьшающие депо гистамина – фенкарол, дипразин, никотиновая кислота;

- активирующие гистаминазу – фенкарол;

- повышающие гистаминоксию (образование комплекса с белком плазмы) – глюкокортикоиды, хлоропирамин, гепарин;

- блокирующие H_1 -гистаминовые рецепторы – дифенгидрамин, клемастин.

4. Вещества, влияющие на обмен других медиаторов:

- уменьшающие выделение MRS: кетотифен, интал;

- нарушающие образование кининов: пармидин, трентал;

- уменьшающие выделение нескольких медиаторов – ципрогептадин, гепарин, циннаризин.

5. Вещества, освобождающие сульфгидрильные группы – пентоксил, метионин, аскорбиновая кислота.

Серотонинергические средства. Серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) оказывает специфическое влияние на 5-НТ-рецепторы разных подтипов (табл. 31). Серотонин образуется из триптофана, депонируется в гранулах нервных окончаний вместе с катехоламинами, в мозговом веществе надпочечников, в шишковидной железе (предшественник мелатонина), в энтерохромаффинных клетках кишечника, в тромбоцитах, в тучных клетках. При высвобождении вызывает сокращение гладкой мускулатуры, повышение агрегации, изменение настроения.

Серотонинергические средства подразделяются по направленности влияния на 5-НТ-рецепторы. Некоторые из них представлены в табл. 32.

Некоторые лекарственные препараты способны оказывать не прямое серотониномиметическое действие. Триптофан – увеличивает синтез 5-НТ. Селегилин, паргиллин – ингибируют МАО_В и инактивацию 5-НТ. Резерпин, кодеин – увеличивают высвобождение 5-НТ. Кокаин, имизин, флуоксетин, амфетамин – нарушают обратный захват 5-НТ.

Другие препараты способны подавлять депонирование 5-НТ и истощать запасы медиатора – хлорпромазин, LSD-25, дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин (редергин), фентоламин, пропранолол, резерпин.

Локализация серотониновых рецепторов и эффекты их возбуждения

Тип рецептора	Локализация	Эффекты возбуждения
5-HT ₁	ЦНС Пресинаптические	Заторможенность, сонливость, ослабление депрессии и агрессивности Уменьшение высвобождения медиаторов в ЦНС
5-HT ₂	Гладкая мускулатура сосудов, бронхов, ЖКТ Рвотный центр Пресинаптические	Сокращение, увеличение экссудации Тошнота, рвота Уменьшение высвобождения медиаторов (ацетилхолина, дофамина, серотонина)
5-HT ₃	Тромбоциты ЦНС	Увеличение агрегации Тошнота, рвота, тревога
5-HT ₄	Окончания чувствительных нервов, холинергических нервов, нейронов ЦНС	Усиление болевой чувствительности Увеличение высвобождения ацетилхолина, моторики ЖКТ Увеличение высвобождения глутамата

Серотонинергические средства

Серотониномиметики	Серотониноблокаторы
5-HT ₁ – суматриптан (имигран) 5-HT ₂ –5-HT ₃ – серотонина адипинат, метокситриптамин 5-HT ₄ – цизаприд (координак)	5-HT ₁ – пизотифен (сандомигран), лизурид (лизенил) 5-HT ₂ – кетансерин (суфроксал), метисергит (дезерил) 5-HT ₃ – ондансетрон (зоффан)

Серотонина адипинат применяется в качестве антигеморрагического средства. Эффект связан с периферическим сосудосуживающим действием, способностью повышать агрегацию тромбоцитов и укорачивать время кровотечения. Его применяют для лечения геморрагического синдрома, болезни Верльгофа, гипо- и апластической анемии, тромбастении, геморрагического васкулита. Серотонин повышает стойкость капилляров и уменьшает длительность кровотечения.

Побочные эффекты: боль по ходу вены, боль в животе, тошнота, понос, уменьшение диуреза, увеличение АД, затруднение дыхания.

Метокситриптамин (мексамин) оказывает тонизирующее действие на гладкую мускулатуру, седативное действие на ЦНС, радиозащитное действие на костный мозг и селезенку (вызывает их гипоксию). Применяется для

профилактики лучевой болезни при рентгенотерапии онкобольных. Осложнения лечения: тошнота, головокружение, боль в животе.

Суматриптан (имигран) тонизирует сосуды мозговых оболочек, уменьшает высвобождение 5-НТ, норадреналина, сенсорных пептидов и вызывает анальгезию. Применяется для купирования приступов мигрени.

Побочные эффекты: слабость, сонливость, тошнота, зуд, спазм коронарных артерий, снижение порога судорог.

Цизаприд (координакс) активирует 5-НТ₄-рецепторы ЖКТ – увеличивает высвобождение ацетилхолина, тонус нижнего сфинктера пищевода, моторику желудка и кишечника (устраняет стаз). Применение: рефлюкс-эзофагит, атония ЖКТ, запор.

Побочные эффекты: спазмы ЖКТ, диарея, головная боль, головокружение, судороги.

Антисеротониновое действие пизотифена, лизурида и метисергида связано с блокадой 5-НТ₁- и 5-НТ₂-рецепторов сосудов мозга и применяется для профилактики приступов мигрени. Вместе с тем препараты влияют и на другие рецепторы, что обуславливает соответствующие клинические эффекты и применение. Ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), гранисетрон (китрил) – эффективные противорвотные средства (табл. 33).

Таблица 33

Сравнительная характеристика антисеротониновых средств

Препарат	Влияние на рецепторы	Применение	Осложнения
Пизотифен (сандомигран)	Блокада Н ₁ -рецепторов и М-ХР	Профилактика приступов мигрени	Тошнота, сонливость, увеличение аппетита
Метисергид (дезерил)	Активация Н ₂ -рецепторов, тучных клеток	То же	Нарушение психики, тошнота, гипотензия
Лизурид (лизенил)	Активация D-рецепторов	То же + паркинсонизм, гиперпролактинемия, акромегалия	Сонливость, депрессия, гипотензия, тахикардия
Кетансерин (суфроксал)	Блокада Н ₁ -рецепторов и α-АР	Артериальная гипертензия, кризы, спазмы периферических сосудов, тромбозы	Сосудистый коллапс
Ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан) Гранисетрон (китрил)	Блокада 5-НТ ₃ -рецепторов рвотного центра	Профилактика рвоты при противоопухолевой лучевой и химиотерапии, в послеоперационном периоде	Головная боль, диспепсия, колебания АД

Препарат	Влияние на рецепторы	Применение	Осложнения
Ципрогептадин (перитол)	Блокада 5-HT-рецепторов, H ₁ -рецепторов, M-ХР- и брадикининовых рецепторов	Аллергический дерматит, поллиноз, отек Квинке, мигрень	Повышение аппетита, тахикардия, сухость во рту, седация

5-HT₂-блокирующее действие присуще также некоторым нейролептикам (рисперидон), с чем связывают их способность устранять негативную симптоматику шизофрении.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Предупреждение при помощи димедрола кожной реакции, вызываемой гистамином.

Цель: показать способность противогистаминных веществ предупреждать патологические изменения в коже при избыточном содержании в ней гистамина.

Ход опыта: кожу внутренней поверхности предплечья студента обработать спиртом. Стерильной иглой сделать три скарификации эпидермиса по 5–6 мм на расстоянии 4–5 см друг от друга. На первую скарификацию нанести каплю воды, на вторую – 1 каплю 0,1% раствора гистамина, на третью – 1 каплю 20% раствора димедрола и 1 каплю 0,1% раствора гистамина. Через 10–15 мин отметить субъективные и объективные изменения кожи.

Сделать вывод о действии димедрола и гистамина на кожу.

Опыт 2. Предупреждение при помощи димедрола гистаминного бронхоспазма у морской свинки (демонстрация).

Цель: показать способность противогистаминных веществ предупреждать бронхоспазм и смерть при резорбтивном действии гистамина.

Ход опыта: двух морских свинок посадить под стеклянный колпак. Обратить внимание на их поведение. Одной из свинок внутрибрюшинно ввести 1% раствор димедрола из расчета 10 мг/кг. Через 5 мин при помощи пульверизатора под колпак распылить в течение 1–2 мин 1,5–2 мл 1% раствора гистамина. Наблюдать за поведением животных.

Сделать вывод о действии димедрола и гистамина.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больному с развивающимся кардиогенным шоком ввели раствор норэпинефрина, который привел к усилению централизации кровообращения, угрожающей жизни.

Какой препарат, в какой дозе и как следует ввести в этой ситуации?

Задача 2. Для экстренного удаления из желудка токсических доз алкоголя больному подкожно ввели препарат, который вызвал рвоту, развитие аритмий, коллапс и галлюцинации.

Какой препарат ввели больному? Механизм его лечебных и побочных эффектов.

Задача 3. Для лечения язвенной болезни желудка и дискинезии ЖКТ гастроэнтеролог назначил лекарственный препарат в таблетках. На фоне лечения у больного уменьшились гиперацидный стаз и боль в желудке, нормализовалась моторика и перистальтика ЖКТ, но появились экстрапирамидные расстройства, характерные для паркинсонизма, сонливость, признаки гиперпролактинемии.

Какой препарат назначил врач? Механизм его действия. Причины осложнений. Какие другие препараты подобного действия вы знаете? В чем их преимущества?

Задача 4. При болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме назначают препарат из группы дофаминергических средств. При применении его возможны тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, аритмии. Для уменьшения побочных эффектов и усиления действия препарата его сочетают с другим веществом в одной таблетке.

О каких лекарственных препаратах идет речь?

Задача 5. Онкобольному с апластической анемией и выраженной геморагией, развившейся после длительного курса лечения цитостатиками, назначили внутривенно капельно лекарственный препарат для уменьшения кровотечений. Инъекция препарата вызвала боль по ходу вены, боль в животе, повышение АД, тошноту, уменьшение диуреза, понос и бронхоспазм (в анамнезе у больного бронхиальная астма).

Какой препарат назначили больному? Механизм его фармакологических эффектов. Показания и противопоказания к назначению. Что следует применить для уменьшения побочных эффектов?

Задача 6. Для лечения сенной лихорадки больному прописали лекарство, на фоне приема которого острые проявления поллиноза не развивались, но появились сонливость, сухость во рту, нарушение зрения, запор, снижение артериального давления.

Какой препарат назначили больному? Механизм его противоаллергического действия. Причины осложнений. Какие препараты данной фарм. группы не вызывают таких осложнений?

Задача 7. Мужчине с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и рефлюкс-эзофагитом гастроэнтеролог назначил препарат. Через 4 нед после начала лечения у больного развилась гинекомастия, снизилась потенция. Врач отменил препарат, развился синдром «отмены».

Какой препарат назначил гастроэнтеролог? Механизм его действия. Причины описанных осложнений. Какие другие препараты из этой фарм. группы вы знаете? В чем их преимущества? Какие другие известные вам синаптропные средства можно использовать при данной патологии?

Тема 11. ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ВОПРОСАМ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ ПРЕПАРАТОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Цель занятия: обобщить, систематизировать и проверить знания студентов по вопросам общей фармакологии, фармакологии синаптотропных препаратов и веществ, влияющих на чувствительные нервные окончания.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- содержание фармакологии как науки;
- основные понятия фармакологии, виды и механизмы действия лекарственных веществ;
- виды взаимодействия лекарственных препаратов;
- фармакологическую характеристику веществ, влияющих на чувствительные нервные окончания;
- механизм передачи нервных импульсов в синапсах и возможность воздействия на них синаптотропными препаратами;
- локализацию холино-, адрено-, дофамино-, гистамино-, серотонинореактивных систем;
- классификацию и фармакологические свойства препаратов, влияющих на холинореактивные системы; практическое применение;
- классификацию и фармакологические свойства препаратов, влияющих на адренореактивные системы; клиническое использование;
- характеристику препаратов, влияющих на дофамино-, серотонино- и гистаминореактивные системы.

Студент должен уметь:

- выписать рецепты на препараты с указанием фармакологической группы и показаний к назначению;
- назначить препарат при различной патологии;
- выбрать препарат и обосновать тактику лечения в зависимости от клинической ситуации.

Мотивация. Обобщенное и систематизированное знание вопросов общей фармакологии и лекарственных препаратов, регулирующих функции периферического отдела нервной системы, дает возможность управления жизнедеятельностью организма с помощью синаптотропных веществ и препаратов, защищающих или раздражающих чувствительные нервные окончания, а также средств рефлекторного типа действия.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты и по показаниям к назначению, решить ситуационные задачи и проработать тестовые задания по темам «Вопросы общей фармакологии», «Вещества, действующие в области окончаний чувствительных нервов», «Введение в фармакологию синаптотропных средств. Вещества, возбуждающие М- и Н-холинорецепторы. Антихолинэстеразные средства», «Холинолитические средства», «Адреномиметики», «Антиадренергические средства (симпатолитики, адреноблокаторы)», «Вещества, влияющие на дофамино-, гистамино-, серотонинореактивные системы».

Вопросы для самоподготовки

1. Содержание фармакологии как науки.
2. Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов.
3. Основные факторы организма, химического агента и внешней среды, определяющие фармакологический эффект.
4. Пути введения и выведения лекарственных препаратов.
5. Виды лекарственной терапии по месту проявления, направленности и характеру эффекта.
6. Возможные механизмы действия фармакологических средств.
7. Виды взаимодействия лекарственных препаратов.
8. Явления, наблюдаемые при повторном приеме лекарственных препаратов.
9. Классификация веществ, раздражающих чувствительные нервные окончания.
10. Механизмы действия веществ, раздражающих кожу и видимые слизистые оболочки. Эффекты, показания к назначению.
12. Классификация отхаркивающих средств по механизму действия, показания и противопоказания к назначению. Противокашлевые средства.
13. Рвотные и противорвотные средства. Их применение.
14. Классификация желчегонных средств. Механизмы действия, показания и противопоказания к их назначению. Гепатопротекторы.
15. Анорексигенные средства, их применение. Горечи.
16. Классификация слабительных средств по происхождению, точке приложения и механизму действия. Препараты, применяемые при диарее.
17. Классификация местноанестезирующих препаратов по химической структуре.
18. Обоснование выбора местных анестетиков для различных видов анестезии.
19. Резорбтивное действие местных анестетиков. Другие показания к назначению.

20. Механизмы действия веществ, защищающих чувствительные нервные окончания. Показания к назначению.
21. Локализация М- и Н-холинореактивных систем.
22. Классификация холиномиметических средств.
23. Механизмы действия и эффекты М-холиномиметиков и антихолинэстеразных средств.
24. Показания и противопоказания к применению холиномиметиков прямого и непрямого действия.
25. Симптомы передозировки и отравления холиномиметиками, антидотная терапия. Реактиваторы холинэстеразы.
26. Механизмы токсического действия никотина. Фармакологические методы борьбы с табакокурением.
27. Классификация холинолитических средств.
28. Механизмы действия и основные эффекты центральных и периферических М-холинолитиков. Показания к назначению.
29. Механизмы действия и основные эффекты ганглиоблокаторов. Показания. Побочные эффекты и противопоказания к назначению.
30. Фармакологическая характеристика миорелаксантов.
31. Симптомы передозировки и отравления холинолитиками разных групп. Методы декураризации.
32. Локализация адренореактивных систем и эффекты, возникающие при их возбуждении и блокаде.
33. Классификация и механизм действия адреномиметиков прямого и непрямого действия.
34. α -Адреномиметики. Эффекты, показания и противопоказания к назначению, осложнения.
35. β -Адреномиметики. Эффекты, показания и противопоказания к назначению, осложнения.
36. Антиадренергические средства, классификация.
37. Симпатолитики. Механизм действия, сравнительная характеристика, показания и противопоказания к назначению.
38. Механизм действия антиадренергических средств.
39. Фармакологическая характеристика α -адреноблокаторов.
40. Фармакологическая характеристика β -адреноблокаторов.
41. Локализация дофаминореактивных систем.
42. Классификация дофаминомиметиков. Показания к назначению.
43. Фармакологическая характеристика дофамина.
44. Локализация гистаминовых рецепторов.
45. Физиологические эффекты, практическое применение гистамина.
46. Классификация антигистаминных препаратов.
47. Сравнительная фармакологическая характеристика H_1 -гистаминоблокаторов.

48. H₂-гистаминоблокаторы. Показания к применению.

49. Серотонин и антисеротониновые препараты. Фармакологическая характеристика, показания к назначению и осложнения.

Содержание занятия

В программу итогового занятия входит решение тестовых заданий и письменный ответ по билету, включающему практические навыки по выписыванию рецептов, три теоретических вопроса и ситуационную задачу.

Образец билета

1. Выписать рецепты, указать группу препарата и показания к назначению: прокаин (новокаин), пилокарпина гидрохлорид, пропранолол (анаприлин).

2. Выписать рецепты по показаниям: при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при острой сердечной недостаточности.

3. Ответить на вопросы:

- возможные механизмы действия фармакологических средств;
- классификация М-холиноблокаторов. Эффекты, их применение;
- β-адреномиметики. Эффекты, показания и противопоказания к назначению.

4. Решить ситуационную задачу.

После проверки тестовых заданий, письменной работы и обсуждения ответов проводится разбор типичных ошибок и вопросов темы, вызывающих затруднения у студентов.

Дается общее заключение по приобретенным знаниям и практическим навыкам по разделу общей фармакологии и препаратов, действующих в области чувствительных нервных окончаний и синапсов.

Тема 12. ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ. АЛКОГОЛИ

Цель занятия: изучить сущность и механизм общей анестезии в общебиологическом и клиническом аспектах; проанализировать общие черты и особенности действия отдельных представителей этой группы; рассмотреть особенности использования общих анестетиков в клинической и амбулаторной практике; изучить фармакологию и токсикологию алкоголей; усвоить значение этилового спирта для медицинской практики и возможности лечения алкоголизма.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- характеристику общей анестезии, стадии наркоза;
- виды наркоза (вводный, базисный, комбинированный);
- задачи премедикации;
- теории механизма действия общих анестетиков;
- классификацию и сравнительную характеристику средств для ингаляционного и неингаляционного наркоза;
- особенности нейролептаналгезии;
- симптомы передозировки общих анестетиков, меры помощи;
- механизм действия алкоголей на ЦНС;
- биохимические превращения этилового и метилового спиртов в организме;
- применение этилового спирта в медицинской практике;
- острое отравление алкоголями, меры помощи;
- средства для лечения алкоголизма.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор общего анестетика с учетом абсолютных и относительных противопоказаний, характера и длительности оперативного вмешательства;
- правильно выбрать дозу, скорость введения препарата в зависимости от вида наркоза и характера оперативного вмешательства, а также с учетом возраста, массы тела, сопутствующей патологии и других особенностей;
- назначить препараты для лечения острого отравления алкоголем и хронического алкоголизма;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание общих анестетиков необходимо хирургам, анестезиологам, врачам-реаниматологам, врачам «Скорой помощи», акушерам-гинекологам, наркологам и др. Особенности действия этилового и метилового спирта необходимо знать врачам всех специальностей.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: тиопентал-натрий, кетамин (калпсол), пропофол (диприван), дисульфирам (тетурам), метадоксил, клонидин, мидазолам.

Выписать рецепты по показаниям: для вводного наркоза, для общей анестезии при нарушении функции печени, для лечения острого отравления этиловым алкоголем, при алкогольной абстиненции, для лечения алкоголизма, при остром отравлении метанолом.

Вопросы для самоподготовки

1. Понятие о средствах общей анестезии.
2. История внедрения средств для наркоза в медицину.
3. Классификация общих анестетиков.
4. Механизм действия общих анестетиков.
5. Требования, предъявляемые к средствам для наркоза, понятие о наркотической широте.
6. Различия ингаляционных и неингаляционных средств для общей анестезии.
7. Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза: галотана (фторотана), энфлурана, изофлурана, севофлурана, закиси азота, ксенона.
8. Сравнительная характеристика средств для неингаляционного наркоза: кетамин, пропофол, тиопентал-натрия, натрия оксибутирата.
9. Выбор общих анестетиков в зависимости от сопутствующей патологии.
10. Меры помощи при передозировке общими анестетиками.
11. Действие алкоголей на ЦНС и вегетативную сферу.
12. Фармакокинетика этилового и метилового спиртов.
13. Эффекты, вызываемые этиловым спиртом. Применение.
14. Острое отравление этиловым и метиловым спиртом. Меры помощи.
15. Хронический алкоголизм и его лечение.

Содержание занятия

Средства для наркоза. Хирургический наркоз – это состояние обратимого угнетения ЦНС, которое проявляется исключением сознания, утратой чувствительности (главным образом болевой), подавлением рефлексов, миорелаксацией с сохранением жизненно важных функций организма. Для общей анестезии используют ингаляционные и неингаляционные средства (табл. 34).

Различают следующие виды наркоза: вводный, базисный и комбинированный.

Основные требования к средствам для наркоза: быстрое наступление анестезии, отсутствие стадии возбуждения, достаточная глубина наркоза, хорошая управляемость глубиной наркоза, минимальные побочные эффекты, быстрый выход из наркоза без последствия.

Таблица 34

Классификация средств для наркоза

Средства для ингаляционного наркоза		Средства для неингаляционного наркоза		
Жидкие летучие вещества: эфир для наркоза, галотан (фторотан), энфлуран, изофлуран, севофлуран, десфлуран	Газообразные вещества: закись азота, ксенон	Кратковременного действия (5–15 мин): метогекситал (бриетал), пропофол (рекофол, диприван)	Средней продолжительности (20–30 мин): тиопентал-натрий (пентотал-натрий), кетамин (калипсол, кеталар)	Длительного действия (1,5–4 ч): натрия оксибат (натрия оксибутират)

Механизм действия средств для наркоза. Общие анестетики угнетают межнейрональную передачу возбуждения в ЦНС, что вызывает функциональную дезинтеграцию и развитие наркоза. Неспецифическое связывание общих анестетиков с мембранами нейронов изменяет проницаемость ионных каналов и нарушает процессы деполяризации. Активируют ГАМК-ергическое торможение, блокируют рецепторы глутамата и оказывают угнетающее действие на ЦНС.

Отмечают 3 стадии наркоза: аналгезии, возбуждения, хирургического наркоза.

Сравнительная характеристика средств для ингаляционного и неингаляционного наркоза представлена в табл. 35 и 36.

Таблица 35

Сравнительная характеристика ингаляционных средств для наркоза

Показатель	Эфир для наркоза	Галотан	Изофлуран, энфлуран	Закись азота
Активность	Выражена	Высокая	Высокая	Низкая
Наркотическая широта, об. %	2–15	0,5–2,5	0,5–3,0–4,5	70–80
Стадия возбуждения	Выражена	Не выражена	Отсутствует	Мало выражена

Средства для неингаляционного наркоза применяют самостоятельно только при кратковременных операциях, чаще их комбинируют с ингаляционными анестетиками.

Таблица 36

**Сравнительная характеристика средств
для неингаляционного наркоза**

Показатели	Препараты		
	Пропофол	Кетамин	Тиопентал-натрий
Быстрота наступления хирургической стадии наркоза (внутривенно)	20–40 с	30–60 с	40–60 с
Длительность действия	3–10 мин	5–15 мин	20–25 мин
Наличие стадии возбуждения	–	–	–
Тонус мускулатуры бронхов	↑	–	↑
Угнетение дыхательного центра	+/-	+/-	+++
Угнетение вазомоторного центра	+	–	++
Угнетение сократимости миокарда	+	–	++
Чувствительность сердца к эпинефрину	–	↑	–
Артериальное давление	↓	↑	↓

Противопоказания к применению средств для наркоза представлены в табл. 37.

Таблица 37

Противопоказания к применению средств для наркоза

Препарат	Противопоказания
Эфир для наркоза	Острые заболевания дыхательных путей, заболевания печени
Галотан	Нарушения сердечного ритма, гипертензия, феохромоцитома
Тиопентал-натрий	Органические заболевания печени
Пропофол	Эпилепсия, нарушения функции печени, почек
Предион	Тромбофлебит, гиперкоагуляция
Кетамин	Нарушения мозгового кровообращения, выраженная гипертензия
Натрия оксидат	Гипокалиемия, миастения

Неингаляционные анестетики иногда вызывают побочные эффекты (табл. 38), часть из которых успешно предупреждается премедикацией.

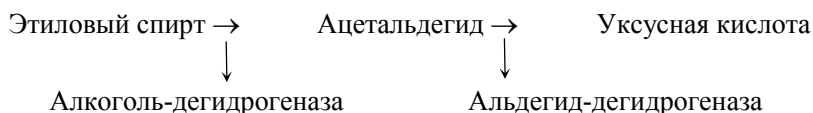
Премедикация (подготовка к операции) проводится с целью устранения возможных осложнений и потенцирования действия общих анестетиков. Для устранения психоэмоционального напряжения применяют транквилизаторы и нейролептики, для уменьшения секреции и подавления ряда рефлекторных реакций – М-холинолитики, для достижения антигистаминного и седативного эффектов – дифенгидрамин (димедрол). В качестве анальгетика возможно назначение промедола.

Побочные эффекты анестетиков и меры помощи

Препарат	Побочные эффекты	Меры помощи
Тиопентал-натрий	Гепатотоксичность	Исключить использование
Предион	Угнетение дыхания	До и после введения препарата «промыть» вену изотоническим раствором натрия хлорида
Кетамин	Тромбофлебит	Бензодиазепины в премедикацию
Галотан	Галлюцинации	Преднизолон
	Гипотония, уменьшение силы сердечных сокращений	

Алкоголи. Хорошо проникают через мембраны, вызывают денатурацию цитоплазмы, изменение метаболизма клеток.

Метаболизм этилового алкоголя в организме



На каждой стадии отщепляется H^+ и таким образом восстанавливаются НАД и НАДФ.

Фармакологические эффекты. Местное действие этанола: 40% – раздражающее, 70% – антисептическое, 95% – дубящее и дезинфицирующее.

Резорбтивное действие этилового спирта связано с типичным наркотическим влиянием на ЦНС. В малых дозах он угнетает процессы внутреннего торможения в коре, в больших – оказывает прямое угнетающее действие на процессы возбуждения.

Центральные эффекты алкоголя в малых дозах: угнетение сосудодвигательного центра (расширение сосудов кожи и увеличение теплоотдачи), снижение продукции антидиуретического гормона (мочегонное действие). При алкоголизме развивается отек эндотелия и повышается агрегация тромбоцитов, наблюдается спазм сосудов кожи, мозга, сердца.

Влияние на желудочно-кишечный тракт зависит от концентрации: 8–12% – усиливает желудочную секрецию, 20–40% – снижает секрецию и пищеварительную активность, 40–70% – оказывает дубящее действие, спазм привратника и снижение моторики ЖКТ, 70–90% – прижигающее действие и повреждение слизистой оболочки желудка.

Алкоголь в малых дозах является индуктором, а в больших дозах – ингибитором микросомальных ферментов печени и угнетает желчеотделение. Оказывает антигистаминное и десенсибилизирующее действие.

При длительном применении вызывает развитие привыкания, психической и физической зависимости.

Показания к назначению этилового спирта:

- в качестве антисептика (70%) и дезинфицирующего (95%) средства;
- для приготовления лекарственных форм (настоек, экстрактов);
- для повышения аппетита и усиления желудочной секреции (8–12% алкоголь в количестве 30 мл);
- в качестве пеногасителя при отеке легких (ингаляционно);
- при гангрене легкого (парентерально);
- как источник энергетического материала у истощенных больных (внутривенно в составе капельниц 50–70 мл/сут, при окислении 1 мл образуется 7 ккал);
- в противошоковой терапии;
- при обморожениях (растирания);
- в качестве раздражающего средства (растирания, компрессы).

При остром отравлении алкоголем развивается алкогольная кома.

Меры помощи: восстановление функции дыхания (ИВЛ, налоксон), промывание желудка, введение поляризующей смеси, восстановление кислотно-щелочного равновесия, симптоматическая терапия (строфантин, плазмозаменители, кортикостероиды и др.), форсированный диурез.

Стандарт лечения острой алкогольной интоксикации включает:

- коррекцию водно-электролитного равновесия и кислотности (реополиглюкин, трисоль);
- коррекцию КОС (раствор натрия гидрокарбоната);
- витамины группы В (В₁, В₆);
- фуросемид (лазикс);
- гепатопротекторы: полиамин, эссенциале, адеметионин (гептрал);
- глиатилин по 1 г внутривенно медленно;
- метадоксил 10 мл.

Лечение алкоголизма: условно-рефлекторная терапия с помощью апоморфина гидрохлорида, применение сенсibiliзирующих средств – дисульфирам (тетурам, эспераль, антабус) – ингибитор альдегиддегидрогеназы, гепатопротекторы (эссенциале, метадоксил).

Устранение алкогольной абстиненции: транквилизаторы, атипичные нейролептики (в период алкогольного делирия) внутривенно каждые 1–6 ч, глиатилин, метадоксил, тразодон. *Инфузионная терапия:* сочетание 5% раствора глюкозы и раствора KCl (из расчета 20 мл/кг), 40% раствор глюкозы, 25% раствор магния сульфата. Блокаторы Са-каналов (нитрендипин, нимо-

дипин, циннаризин), витамины (В₁, В₆, никотиновая, аскорбиновая кислота). Дезинтоксикационная терапия, гемодез. Клонидин, атенолол.

Острое отравление метиловым спиртом. Метанол метаболизируется аналогично этанолу до соответствующего альдегида (формальдегид) и кислоты (муравьиная), которые и обуславливают его высокую токсичность (угнетение ЦНС, метаболический ацидоз, поражение сетчатки, дистрофия зрительного нерва, повреждение сосудов, печени, почек). Токсическая доза – 40–100 мл.

Помощь при отравлении: этиловый спирт внутрь 1 мл/кг 95% этанола, разведенного до 30–40% концентрации, через 3 ч или внутривенно капельно 10% раствор 10 мл/кг в 5% растворе глюкозы. Метилпиразол (0,5% раствор по 10–20 мг/кг в сутки), так же как и этанол, нарушает образование муравьиной кислоты, но в отличие от этилового спирта не оказывает угнетающего действия на ЦНС. Налоксон 2 мг. Промывание желудка, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы (трисамин, натрия гидрокарбонат). В тяжелых случаях гемодиализ.

Применение этанола при отравлении метиловым спиртом связано с его большим сродством к алкогольдегидрогеназе, что препятствует метаболическому превращению метанола и образованию токсичных продуктов.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние хлороформа на мерцательный эпителий пищевода лягушки.

Цель: установить, как изменяются функции клеток мерцательного эпителия пищевода лягушки под влиянием паров хлороформа.

Ход опыта: декапитированную и обездвиженную лягушку приколоть к пробковой пластинке. Обнажить слизистую оболочку пищевода. На глоточный отдел его положить несколько крупинок пробки, отметить время продвижения их в желудок. Затем поднести ватку, смоченную хлороформом, к слизистой оболочке пищевода и снова проследить за скоростью движения кусочков пробки.

Объяснить отмеченные изменения.

Опыт 2. Действие этилового спирта на лягушку.

Цель: показать, что этиловый спирт способен вызвать наркоз.

Ход опыта: лягушку поместить под воронку. Обратить внимание на сохранность рефлексов. Смоченную этиловым спиртом вату положить под воронку. Наблюдать фазы действия спирта на организм.

Сделать вывод о влиянии этилового спирта на ЦНС.

Опыт 3. Сравнение наркотического эффекта эфира и хлороформа.

Цель: оценить силу наркотического эффекта эфира и хлороформа.

Ход опыта: в две колбы (объемом 800 мл) поместить по одной мыши. На ватку одной колбы нанести 0,3 мл хлороформа, на ватку другой – 0,6 мл эфира. Обратить внимание на скорость наступления бокового положения мышей. Проверить наличие рефлексов. Сравнить время пробуждения мышей, обратить внимание на различия в концентрациях эфира и хлороформа.

Сделать вывод об использовании этих веществ в клинической практике.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Мужчина, подобранный на улице в бессознательном состоянии, доставлен в вытрезвитель. Объективно: кожа лица багровая, на носу – сине-багровая, губы цианотичные, зрачки умеренно сужены, рефлексы ослаблены. Частота дыхания 12 в минуту, пульс 88 уд./мин, АД 90/50 мм рт. ст. В выдыхаемом воздухе ощущается слабый запах алкоголя.

Объяснить токсикологическую опасность алкоголя. Оказать помощь пострадавшему.

Задача 2. Бригада скорой неотложной кардиологической помощи установила у больного обширный острый инфаркт миокарда с интенсивным болевым синдромом. Больного необходимо транспортировать в специализированное отделение.

Какой газовый анестетик необходимо назначить больному для устранения боли и почему?

Задача 3. Для вводного наркоза был использован внутривенно предион. По ходу введения препарата возникло покраснение.

Оказать помощь и объяснить это осложнение.

Задача 4. У хронического алкоголика с многолетним стажем на 3-и сутки после прекращения приема спиртных напитков появились приступы тревоги, страшные сны и галлюцинации, возбуждение, дрожь, тремор, потеря ориентации, спутанность сознания, тахикардия, гипертермия, гипергидроз.

Объясните развитие состояния. Чем можно оказать помощь?

Тема 13. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ, ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ, ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологические свойства снотворных и противосудорожных средств и возможности их применения.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологию сна, виды бессонницы;
- классификацию и механизмы действия снотворных средств;
- фармакологические свойства снотворных средств;
- показания к назначению снотворных средств, возможности применения в клинической практике;
- меры помощи при отравлении снотворными средствами;
- классификацию противосудорожных средств;
- возможные пути фармакологической коррекции различных судорожных состояний;
- фармакологические свойства противоэpileптических, противопаркинсонических средств и препаратов для купирования симптоматических судорог.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор снотворных средств в зависимости от вида бессонницы и с учетом противопоказаний к назначению;
- обосновать выбор противосудорожного препарата в зависимости от вида судорожного расстройства и с учетом противопоказаний к назначению;
- рассчитать дозу и выбрать путь введения препарата с учетом сопутствующей патологии, характера течения заболевания, особенностей действия препарата;
- выписать рецепты в соответствии с существующими правилами прописи.

Мотивация. Знание фармакологических эффектов препаратов данных групп дает возможность использования их в качестве снотворных средств в клинической практике, а также при различных судорожных состояниях.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: фенобарбитал, нитразепам, натрия оксидат, левалдопа + карбидопа (наком), тригексифенидил (циклодол), этосуксимид, клоназепам (антилепсин) натрия вальпроат, диазепам (сибазон), фенитоин (дифенин), карбамазепин (финлепсин), амантадин (мидантан), зопиклон, реладорм.

Выписать рецепты по показаниям: при нарушении процесса засыпания; при старческой бессоннице; при поверхностном сне; снотворное средство, не нарушающее фазности сна; для лечения паркинсонизма; для купирования судорожного синдрома; при больших эпилептических припадках; при абсансах.

Вопросы для самоподготовки

1. Понятие о физиологии сна. Характеристика фаз сна.
2. Возможные причины нарушения сна, виды бессонницы.
3. Классификация снотворных средств по химическому строению и продолжительности действия.
4. Механизм действия снотворных средств.
5. Влияние снотворных средств на фазность сна.
6. Показания к назначению препаратов. Противопоказания.
7. Осложнения и побочные эффекты, вызываемые снотворными.
8. Отравление снотворными средствами, меры помощи.
9. Понятие о нарушениях медиаторного обмена в ЦНС при эпилепсии. Виды эпилептических припадков.
10. Противозэпилептические средства: классификация по механизму действия, сравнительная характеристика, показания к назначению в зависимости от формы эпилепсии, побочные эффекты.
11. Средства для купирования симптоматических судорог и эпилептического статуса.
12. Нарушения медиаторного обмена в ЦНС при паркинсонизме, возможности фармакологической коррекции.
13. Классификация противопаркинсонических средств по механизму действия, сравнительная характеристика, побочные эффекты и противопоказания.

Содержание занятия

Снотворные средства. Нормальный сон характеризуется быстрым засыпанием, достаточной глубиной и продолжительностью сна и легким пробуждением с ощущением удовлетворения и отдыха. Для нормального сна характерно чередование фаз быстрого (REM – rapid eye movement, сопровождается быстрыми движениями глаз) и медленного (Non-REM) сна. У взрослых моно-, реже дифазный тип сна, спят 1–2 раза в сутки 6–9 ч, у детей – полифазный, новорожденные спят до 14–20 ч/сут.

Варианты бессонниц (инсомний):

1. Пресомническая – затруднение засыпания в результате гиперактивности лимбической системы, ретикулярной формации.
2. Постсомническая – уменьшение продолжительности сна в результате недостаточности гипногенных структур.

3. Интрасомническая – нарушение глубины и структуры сна в результате дефицита глубоких стадий медленного сна, нарушение соотношения фаз сна при соматических расстройствах (боль, зуд, кашель). Инсомния приводит к ощущению недостаточности сна, разбитости, усталости, сонливости в дневное время, трудности концентрации внимания, нарушению памяти, тревожной напряженности у здоровых людей и лиц, страдающих психическими и/или соматическими заболеваниями.

Снотворные средства подразделяются на различные химические группы (табл. 39).

Таблица 39

Классификация снотворных средств

Группа	Препараты
Барбитураты короткого действия	Циклобарбитал (в составе препарата «Реладорм»)
Барбитураты длительного действия	Фенобарбитал (люминал), амобарбитал (в составе препарата «Тардил»)
Бензодиазепины короткого действия	Триазолам (хальцион), мидазолам (дормикум), бро-тизолам (лендормин)
Бензодиазепины средней продолжительности действия	Темазепам (сигнопам), оксазепам (нозепам, тазе-пам), эстазолам, лоразепам
Бензодиазепины длительного действия	Нитразепам (эуноктин), диазепам, флуразепам (далмадор), феназепам
Циклопирролоны	Зопиклон (имован, сомнол)
Имидазопиридины	Золпидем (ивадал, санвал)
Пиразолопиримидины	Залеплон (анданте)
Аналоги гормона эпифиза	Мелатонин (мелаксен), рамелтеон (розерем)
Комбинированные препараты	Диазепам + циклобарбитал («Реладорм»), глюте-тимид + прометазин («Тардил»)

Снотворные средства оказывают угнетающее влияние на межнейрональную передачу в различных структурах ЦНС. Механизм действия препаратов и показания представлены в табл. 40.

Лечение нарушений сна необходимо начинать с коррекции основного заболевания, препаратов, гармонизирующих функции сердечно-сосудистой и эндокринной системы, в дальнейшем, при необходимости, назначаются седативные средства, транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты, а в последнюю очередь – снотворные средства.

Принципы применения снотворных средств:

- установить причину бессонницы (синдром ночного апноэ, алкоголизм, депрессия, боль и др.) и попытаться ее устранить без снотворных средств;
- назначать только при постоянной бессоннице, серьезно нарушающей качество жизни больного;

– учитывать латентный период действия препарата, возможность развития толерантности, зависимости и синдрома «отмены» (назначать в минимально эффективных дозах, пожилым $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ часть от установленного приема, не более 4 нед, через день, отменять препарат, постепенно уменьшая дозу);

– комбинировать снотворные препараты (не нарушающие физиологическое соотношение фаз сна) с ноотропами, седативными средствами, β -адреноблокаторами и другими препаратами, нормализующими функции нервной системы;

– нормализовать режим труда, отдыха, питания больного.

Таблица 40

Механизмы действия и эффекты снотворных средств

Группа. Особенности применения	Механизмы действия. Эффекты
Производные барбитуровой кислоты (барбитураты). Используются редко, только при неэффективности других снотворных средств (так как большая опасность угнетения ДЦ, СДЦ, длительный синдром «отмены»)	Взаимодействуют с барбитуратным участком связывания ГАМК-рецепторного комплекса в стволовых структурах ГМ. Увеличивают активность хлорного ионфора. Вызывают гиперполяризацию мембраны нейрона, в результате чего снижается реактивность нейронов и развивается торможение проведения импульсов. «Мощный» снотворный эффект («тяжелое» пробуждение). Вызывают много побочных эффектов и труднопереносимых осложнений
Производные бензодиазепина (бензодиазепины). Предпочтительны средства короткого действия из-за отсутствия кумуляции и эффекта последействия. Препараты длительного действия используются эпизодически	Взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами ГАМК-рецепторного комплекса. Активируют ГАМК-ергическое торможение. Стимулируют ω -1 (снотворный эффект), ω -2 (анксиолитический, миорелаксирующий эффекты), ω -3 (противосудорожный эффект, антероградная амнезия) рецепторы. При этом увеличивается активность гипногенных структур и механизмов формирования сна. Вызывают меньше побочных эффектов
Циклопирролоны, имидазопиридины, пиразолопиримидины. Средства выбора при всех вариантах бессонницы	Более избирательно возбуждают ω -1 (снотворный эффект) рецепторы ГАМК-ергического комплекса в коре и субкортикальных структурах мозга, ответственных за развитие сна. Предпочтительны в качестве снотворных средств за счет более избирательного действия
Аналоги гормона шишковидного тела (эпифиза). Применяются при расстройствах сна в связи с нарушениями временной адаптации	Подобно эндогенному мелатонину участвуют в организации биоритмов сон/бодрствование. Повышают содержание серотонина и ГАМК в среднем мозге, гипоталамусе. Вызывают облегчение засыпания (в темное время суток) и уменьшение числа пробуждений. Облегчают адаптацию к смене часовых поясов

Снотворные средства обладают различными эффектами: в малых дозах успокаивающим, в средних – снотворным и противосудорожным, в больших – могут вызвать наркоз. Оказывают гипотензивное, противоаритмическое, спазмолитическое, местноанестезирующее, анксиолитическое, миорелаксирующее, потенцирующее, антигипоксическое и противошоковое действие. Эффекты снотворных средств могут быть использованы для лечения различных заболеваний.

Осложнения при применении снотворных средств чаще всего возникают при их длительном использовании или передозировке (табл. 41).

Таблица 41

Осложнения при применении снотворных средств

Препараты	Осложнения
<i>Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)</i>	
Фенобарбитал	Побочные эффекты выражены сильно! Малая широта терапевтического действия! Токсичны! Часто вызывают: нарушение структуры сна; последствие; толерантность через 2 нед лечения; кумуляцию; потенцирование действия других депримирующих веществ; лекарственную зависимость (психическая и физическая); тяжелый синдром отмены; угнетение ДЦ и СДЦ, гипотермию; индукцию микросомальных ферментов печени
<i>Производные бензодиазефина (бензодиазепины)</i>	
Темазепам, нитразепам, диазепам и др.	Почти не нарушают структуру физиологического сна, мало вызывают последствие, безопасны при передозировке, не индуцируют микросомальные ферменты печени. Возможны при бесконтрольном применении: лекарственная зависимость, в основном психическая; последствие (препараты длительного действия); антероградная амнезия; подавление либидо, потенции, аменорея; угнетение ДЦ и СДЦ при внутривенном введении; потенцирование других депримирующих веществ, аддитивный эффект с алкоголем; дизартрия; синдром «отмены»; тератогенность
<i>Бензодиазепиноподобные (циклопирролоны, имидазопиридины, пиразолопиримидины)</i>	
Зопиклон, золпидем, залеплон	Реже вызывают осложнения, не вызывают синдром отмены, не нарушают физиологическую структуру сна, не индуцируют ферменты печени. При приеме более 12 нед возможны привыкание, сонливость, атаксия, спутанность сознания, нарушение памяти, подавленное настроение, крапивница

Препараты	Осложнения
<i>Аналоги гормона шишковидного тела</i>	
Мелатонин (мелаксен), раммелтеон (розерем)	Не нарушают структуру сна. Имеют большую широту терапевтического действия. Возможны: головная боль, нарушение пищеварения (результат накопления серотонина), кожная сыпь, контрацептивный эффект (мелатонин), утренняя сонливость, отеки

При передозировке бензодиазепинов, золпидема, зопиклона и залеплона в качестве антагониста используют флумазенил – блокатор бензодиазепиновых рецепторов.

При отравлении барбитуратами наступает состояние наркоза, нарушение функции дыхания, вплоть до остановки, снижение АД. Мероприятия при отравлении:

- устранение ацидоза введением раствора натрия гидрокарбоната;
- форсированный диурез (введение до 3 л 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида и осмотических диуретиков);
- промывание желудка с раствором (1–2%) натрия гидрокарбоната и введение в него взвеси активированного угля, солевые слабительные;
- при коме – гемосорбция, гемодиализ, плазмозаменители, поддержание жизненно важных функций (вазопрессоры, ИВЛ, аналептики).

В тяжелых случаях отравлений аналептики применять опасно, так как в больших дозах они вызывают судороги.

Противосудорожные средства делятся на три группы: 1) противоэпилептические, 2) противопаркинсонические, 3) для купирования симптоматических судорог.

Противоэпилептические средства. Эпилептический припадок развивается спонтанно в результате увеличения активности нескольких тысяч нейронов эпилептогенного очага (небольшой участок мозговой ткани с патологически измененными мембранами), имеющих повышенную проницаемость для Na^+ и Ca^{++} и способных к спонтанной деполяризации под влиянием повышенной концентрации возбуждающих нейромедиаторов (глутамат) и/или пониженной концентрации тормозных нейромедиаторов (ГАМК). Возникает нестабильность мембранных потенциалов, спонтанные разряды перерастают в гиперсинхронный импульс, который возбуждает нейроны здоровых участков мозга.

Антиконвульсанты ослабляют процессы возбуждения или усиливают процессы торможения в ЦНС (табл. 42).

Для лечения различных форм эпилепсии применяются противоэпилептические средства, представленные в табл. 43.

**Классификация противоэpileптических средств
по механизму действия**

Принцип действия	Препараты
Блокируют токи Na^+	Фенитоин (дифенин), карбамазепин (тегретол, финлепсин, стазепин), бекламид (хлоракон), ламотриджин (ламиктал, ламизил), вальпроат Na^+ (депакин, конвулекс), топирамат (топамакс)
Блокируют токи Ca^{++} Т-типа	Этосуксимид (суксилеп), триметадион (триметин), вальпроаты (Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} соли вальпроевой кислоты), топирамат (топамакс), прегабалин
Антагонисты глутамата: блокируют выход глутамата блокируют NMDA-рецепторы	Ламотриджин (ламиктал), вигабатрин (сабрил) Топирамат (топамакс)
Агонисты ГАМК: стимулируют синтез ГАМК подавляют инактивацию ГАМК нарушают нейрональный и глиальный захват ГАМК повышают аффинитет ГАМК _A -рецепторов к ГАМК	Вальпроаты – активируют глутаматдекарбоксилазу Вальпроаты, вигабатрин – блокируют аминотрансферазу Тиагабин (габитрил) Барбитураты (фенобарбитал), бензодиазепины, топирамат (топамакс), габапентин (нейронтин)

**Классификация противоэpileптических средств
по клиническому применению**

Форма эpileпсии	Препараты
Эpileптический статус и симптоматические судороги (внутривенно, внутримышечно, ректально)	Бензодиазепины: диазепам (сибазон), лоразепам, клоназепам Барбитураты: фенобарбитал натрий, фенитоин натрий (дифенин натрий), тиопентал-натрий; вальпроаты: вальпроат натрий
Большие судорожные припадки (grand mal)	Фенобарбитал, фенитоин (дифенин), примидон (гексамидин), карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, топирамат
Психомоторные эквиваленты	См. grand mal + тиагабин, габапентин, вигабатрин, бекламид, клоназепам
Малые приступы эpileпсии (абсансы, petit mal)	Этосуксимид, триметадион (триметин), клоназепам, вальпроаты, ламотриджин
Миоклонус-эpileпсия	Клоназепам, диазепам, нитразепам, вальпроаты, ламотриджин

Лечение эпилепсии должно быть длительным. Поэтому следует учитывать риск проявления побочных эффектов (табл. 44).

Таблица 44

Побочные эффекты антиконвульсантов

Препарат	Побочные эффекты
Фенитоин (дифенин)	Сыпь, лейкопения, тромбоцитопения. Нистагм, атаксия, тремор, летаргия. АВ-блокада. Нарушение познавательных функций, огрубение черт лица, гипертрофия десен, остеомалация, периферическая нейропатия, гипертрихоз, анемия
Карбамазепин	Сыпь, лейкопения, тромбоцитопения. Нистагм, диплопия, атаксия, сонливость, рвота. Лейкопения, гипонатриемия, дефицит витамина В _с , тератогенность
Вальпроат натрия	Панкреатит, печеночная недостаточность, тромбоцитопения. Сонливость, тошнота, рвота, атаксия, изжога, тремор. Фотофобия. Нарушение познавательных функций, увеличение массы тела, тромбоцитопения, выпадение волос, аномалии плода
Этосуксимид	Сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, системная красная волчанка. Тошнота, рвота, анорексия, летаргия, головная боль. Двигательная расторможенность, снижение концентрации внимания
Фенобарбитал, примидон (гексамидин – превращается в фенобарбитал)	Сыпь, лейкопения, тромбоцитопения. Сонливость, атаксия, нистагм, кардиореспираторные нарушения. Раздражительность, нарушение познавательных функций, двигательная расторможенность. Индукция микросомальных ферментов печени. Остеомалация, анемия, дефицит витаминов В _с , D, K
Бензодиазепины	Сыпь. Сонливость, летаргия. Нарушение познавательных функций, двигательная расторможенность, толерантность к противосудорожному эффекту
Ламотриджин	Аллергия. Атаксия, диплопия, тошнота, головная боль. Синдром Стивена–Джонса. Синдром Лайелла

Противопаркинсонические средства (табл. 45). Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) характеризуется повышением мышечного тонуса, нарастающим дрожанием конечностей, скованностью движений. Механизм возникновения болезни Паркинсона: дисбаланс ацетилхолиновой, дофаминовой, глутаматергической и ГАМК-ергической систем. При этом в больших ядрах и черной субстанции снижается содержание дофамина в результате деструкции дофаминергических нейронов, усиливается стимулирующее влияние ацетилхолина на подкорковые ядра, а также ослабляются тормозные ГАМК-ергические влияния.

Классификация противопаркинсонических средств

Фармакологическая группа	Препараты
Предшественники дофамина	Леводопа, леводопа + карбидопа (наком), леводопа + бенсеразид (мадопар)
Вещества, блокирующие расщепление дофамина	Ингибиторы МАО – селегилин (депренил); ингибиторы КОМТ – энтакапон
Дофаминомиметики прямого действия	Бромокриптин (парлодел), лизурид (лизенил), перголид (пермас), ропинирол (реквип)
Вещества, угнетающие глутаматергические влияния и обратный захват дофамина	Амантадин (мидантан), глудантан
Центральные холинолитики	Тригексифенидил (циклодол, паркопан), бипериден (акинетон), диетазин (динезин, депаркин), этпенал, арпенал, бенактизин (амизил)

Вещества, обладающие нейропротекторным действием (уменьшают деструкцию дофаминергических нейронов): селегилин – индуцирует фактор роста нервов; лизурид – подавляет перекисное свободно-радикальное окисление липидов; амантадин – подавляет поступление натрия и кальция в нейроны, активность ферментов апоптоза и клеточный суицид.

Противопаркинсонические средства назначают пожизненно. Поэтому высок риск появления побочных эффектов (табл. 46).

Для уменьшения побочных периферических явлений леводопу комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа в составе препаратов наком и синемет, бенсеразид в составе препарата мадопар).

Таблица 46

Побочные эффекты антипаркинсонических средств

Фармакологическая группа	Центральные эффекты	Периферические эффекты
Дофаминомиметики	Тошнота, рвота Анорексия Бред, галлюцинации, бессонница	Тахикардия, аритмия, гипертензия Ортостатическая гипотензия Задержка стула
Холинолитики центрального действия	Сонливость, нарушение мышления, концентрации внимания и памяти Спутанность сознания с галлюцинациями Психическая зависимость	Атропиноподобные (сухость во рту, нечеткость зрения, тахикардия, атония гладкомышечных органов) Периферическая миорелаксация. Ганглиоблокирующее действие

Средства для купирования симптоматических судорог. Симптоматические судороги могут возникать при острых нарушениях мозгового кровообращения, опухолях мозга, при гипоксии, высокой температуре тела у детей, различных интоксикациях, черепно-мозговых травмах, столбняке, гипогликемической коме и др.

Препараты, используемые для купирования судорог, вводят внутривенно, внутримышечно или ректально: диазепам (сибазон, седуксен), фенobarбитал натрий, фенитоин натрий, тиопентал-натрий, гексобарбитал натрий (гексенал), вальпроат натрий; ингаляционно закись азота, галотан (фторотан).

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт. Потенцирование аминазином действия снотворных средств.

Цель: определить влияние аминазина на угнетающее действие снотворных препаратов.

Ход опыта: ввести двум мышам 0,2 мл изотонического раствора натрия хлорида и 0,5 мл 0,5% раствора аминазина. Через 3 мин одной мыши ввести внутривенно 0,2 мл 0,1% раствора барбитала, другой – равный объем изотонического раствора.

Наблюдать изменения в поведении и времени наступления снотворного эффекта у мышей. Сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больная М., 35 лет, обратилась к гинекологу с жалобой на задержку menses. Из анамнеза известно, что больная страдает эпилепсией (принимает фенитоин) и регулярно принимает гормональный оральный контрацептив. При осмотре выявлена беременность на сроке 9 нед.

Возможно ли сохранение беременности на фоне приема препарата? Какое действие на эмбрион оказывает фенитоин? Почему развилась нежелательная беременность на фоне регулярной контрацепции?

Задача 2. Больной С., 43 лет, в течение 8 мес принимал аминазин для лечения шизофрении, после чего у него появились симптомы паркинсонизма.

Объяснить причину возникновения побочного действия препарата. Оказать помощь.

Задача 3. Врач скорой помощи прибыл к больному Н. с судорожным припадком неизвестной этиологии.

Какие средства можно использовать для купирования судорог?

Тема 14. НАРКОТИЧЕСКИЕ И НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Цель занятия: исходя из характера и механизма действия, научиться правильно назначать наркотические и ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); усвоить принципиальные отличия различных групп обезболивающих средств.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- патофизиологические механизмы формирования боли;
- точки приложения и конкретные механизмы обезболивающих эффектов препаратов, анальгетиков и НПВС;
- механизм противовоспалительного, жаропонижающего и иммунодепрессивного эффектов ненаркотических анальгетиков и НПВС;
- фармакологическую характеристику естественных алкалоидов опиоидов, синтетических заменителей морфина и ненаркотических анальгетиков.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата из данных групп с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно рассчитать дозу и выбрать путь введения препарата с учетом характера патологического процесса, возраста и пола пациента, учитывая наличие сопутствующих заболеваний, возможного взаимодействия лекарств;
- выписать рецепты на наркотические, ненаркотические анальгетики и НПВС в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Препараты данных групп используются для предупреждения и лечения болевого шока, при проведении хирургических операций, для обезболивания родов, при инфаркте миокарда, заболеваний опорно-двигательного аппарата, для устранения лихорадки, головной и зубной боли.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: морфина гидрохлорид, пентозамиды (лексир), тримепиридин (промедол), фентанил, трамадол (трамал), метамизол натрия (анальгин), кеторолак (кетанов), ибупрофен, кислота ацетилсалициловая (аспирин), индометацин, диклофенак натрия (ортофен), пироксикам, мелоксикам, нимесулид (найз), налоксон, ацетаминофен (парацетомол).

Выписать рецепты по показаниям: при головной боли, ревматоидном полиартрите, лихорадке, остеохондрозе (с выраженным анальгезирующим эффектом), при радикулите (препарат с выраженным противовоспалительным эффектом), при травматическом шоке, при инфаркте миокарда,

препарат для нейролептаналгезии, препарат при остром отравлении морфином.

Вопросы для самоподготовки

1. Патофизиологические механизмы боли.
2. Возможные точки приложения действия обезболивающих средств разных групп.
3. Классификация наркотических и ненаркотических анальгетиков.
4. Центральные и периферические эффекты морфина.
5. Механизм обезболивающего действия морфина.
6. Синтетические заменители морфина.
7. Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков.
8. Показания и противопоказания к назначению наркотических анальгетиков.
9. Меры помощи и профилактики острого и хронического отравления морфином.
10. Механизм действия ненаркотических анальгетиков и НПВС.
11. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков и НПВС.
12. Показания и противопоказания к назначению ненаркотических анальгетиков и НПВС.
13. Осложнения при лечении ненаркотическими анальгетиками и НПВС. Механизмы их возникновения.

Содержание занятия

Наркотические анальгетики – это препараты, обладающие способностью избирательно подавлять чувство боли за счет центральных механизмов. Для наркотических анальгетиков характерны основные особенности: сильная анальгезирующая активность, развитие эйфории при однократном применении и лекарственной зависимости при повторном применении; развитие болезненного состояния (абстиненции) при отмене препарата. Наркотические анальгетики представлены природными алкалоидами опия или синтетическими заменителями.

Классификация наркотических анальгетиков

По источникам получения и химическому строению современные наркотические анальгетики делятся на три основные группы:

1. Природные алкалоиды опия – морфин, кодеин и параверетум (омнопон), содержащиеся в маке снотворном в нативном состоянии.
2. Полусинтетические соединения, полученные путем химического видоизменения молекулы морфина – этилморфина гидрохлорид.

3. Синтетические соединения, полученные методом полного химического синтеза и не имеющие аналогов в природе:

3.1. Производные фенилпиперидина и N-пропилфенилпиперидина – три-мепиридин (промедол), фентанил, пиритрамид (дипидолор).

3.2. Производные дифенилметана – пентазоцин (лексир).

3.3. Производные бензоморфина – эстоцин, трамадол (трамал).

3.4. Неклассифицированные соединения – налбуфин, буторфанол (моралдол).

Механизмы болеутоляющего действия наркотических анальгетиков.

1. Угнетение ноцицептивной системы: наркотические анальгетики нарушают проведение восходящего болевого потока на разных уровнях ЦНС – на уровне задних корешков спинного мозга, угнетают нейроны задних рогов спинного мозга, на уровне ретикулярной формации и таламуса.

2. Активация антиноцицептивной системы: активируют эндогенную противоболовую систему (нейроны супраспинальных ядер среднего и продолговатого мозга), что приводит к усилению нисходящих тормозных влияний на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга.

3. Активация системы «награды» и угнетение мезокортиколимбической системы. Изменяются восприятие боли, ее эмоциональная оценка (устранение негативной составляющей боли) и структура болевой реакции: повышение болевого порога; увеличение периода переносимости боли; угнетение реакции на непереносимую боль.

Механизм анальгетического действия связывают с угнетением передачи болевого импульса и нарушением суммации болевых раздражений, изменением эмоциональной оценки боли (табл. 47).

Таблица 47

**Механизм анальгезирующего действия
наркотических анальгетиков**

Уровень воздействия	Эффекты
Воздействие на ЦНС: передача болевого импульса	Угнетают передачу болевого импульса на уровне вставочных нейронов задних рогов спинного мозга, что повышает болевой порог
суммация болевых раздражений	Нарушают суммационную способность первичных структур в таламусе и ретикулярной формации ствола мозга; блокируют коллатерали афферентных проводящих путей к гипоталамусу; угнетают систему ассоциативных таламокортикальных связей
оценка боли	Угнетают мезокортиколимбическую систему, изменяют эмоциональную и психическую оценку боли, устраняют «ожидание боли»

Уровень воздействия		Эффекты
Нейрохимические процессы	аналгезии	Опустошение запасов катехоламинов (эпинефрин, дофамин, серотонин); нарушение синтеза тех же медиаторов
Молекулярные механизмы	аналгезии	Взаимодействуют с опиатными рецепторами; имитируют эффекты энкефалинов и эндорфинов; вызывают гиперполяризацию постсинаптической мембраны; уменьшают проницаемость мембран для Ca^{++}

Фармакология морфина. Структура морфина определяет фармакологические свойства его аналогов. Так, налорфин сохраняет обезболивающее действие, но дыхательный центр угнетает слабо, апоморфин лишен анальгетического действия, но возбуждает рвотный центр.

Характер обезболивающего действия. Морфин оказывает «мозаичное» влияние на различные отделы ЦНС, вовлекая в эффект кору головного мозга, таламус, гипоталамус, спинной мозг; центры n. vagus и n. oculomotorius возбуждает, а кашлевой и дыхательный центры угнетает. Периферические эффекты морфина объясняются повышением тонуса парасимпатической нервной системы и прямым спазмирующим влиянием на сфинктеры кишечника, желчного пузыря, мочевыводящих путей. Состояние медиаторного обмена при однократном и многократном введении морфина определяет такие эффекты, как эйфория, сон и абстиненция. Выделяют последовательно сменяющие друг друга фазы действия морфина: морфинной эйфории, морфинного сна и абстиненции.

Неотложная помощь при остром отравлении морфином: ИВЛ, повторное промывание желудка раствором KMnO_4 (даже при парентеральном введении морфина или героина), 3–5 мл 0,5% раствора налоксона внутривенно; активированный уголь внутрь, солевое слабительное; форсированный диурез с ощелачиванием крови; детоксикационная гемосорбция и общие принципы, направленные на удаление яда из организма – 1–2 мл 0,1% раствора атропина подкожно, катетеризация мочевого пузыря.

Налоксон, налорфин, пентазоцин противопоказаны героинистам – вызывают абстинентный синдром, так как являются антагонистами мю-опиатных рецепторов.

Купирование абстинентного синдрома у морфинистов включает: нормализацию АД путем введения клонидина, пирроксана; устранение адренергических влияний на сердце пропранолоном и парасимпатических – циклодолом; проводится комплекс детоксикационных мероприятий (гемодез, натрия тиосульфат, витамины С, В₁, В₆, магнeзия).

Синтетические заменители морфина отличаются силой и продолжительностью действия, влиянием на дыхание, риском развития лекарственной зависимости (табл. 48).

Таблица 48

Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков

Показатели	Морфин	Тримепиридин (промедол)	Фентанил	Пиритрамид (дипидолор)	Пентазоцин (лексир)
Эквианалгезирующие дозы, мг	10	30–40	0,03	5–10	20–30
Длительность действия, ч	4–5	3–4	0,5	5–6	3
Эйфория, противотревожное действие	+++	++	+	+ –	+ –
Угнетение дыхания	+++	++	+++	+	+
Спазмогенное действие	+++	++	+	+	+

Примечание. (+), (–) – степень выраженности действия.

Особенностями действия наркотических анальгетиков определяется выбор препарата при различных патологических состояниях.

Показания к назначению наркотических анальгетиков: боль у онкологических больных, терминальные состояния, травматический и ожоговый шок, острая левожелудочковая недостаточность, для премедикации, для обезболивания родов, кашель при повреждении грудной клетки и при коклюше, острая диарея (болезнь путешественников – лоперамид).

Противопоказания: синдром «острый живот», дыхательная недостаточность, эмфизема легких, повышение внутричерепного давления, детям до 2 лет, для препаратов типа пентазоцина – инфаркт миокарда.

Ненаркотические анальгетики – синтетические препараты, обладающие анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и десенсибилизирующим действием. Ненаркотические анальгетики отличаются химической структурой (табл. 49).

Таблица 49

Классификация ненаркотических анальгетиков

Химическое строение	Препараты
Производные пиразолона	Метамизол натрия (анальгин, деважлин, дипирон, илвагин), баралгин (берлон, брал, зоолога), антипирин (феназол, анальгезин, седатин)
Производные парааминофенола	Ацетаминофен (парацетамол, адол, акамол, альдолор, алка-зельцер), пропакетамол (про-эффералган)
Разные химические группы	Кеторолак (адолор, долак, кеталгин, кетанов)

Наличие специфических эффектов ненаркотических анальгетиков и НПВС объясняется влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты, снижением активности фермента циклооксигеназы и подавлением синтеза простагландинов.

Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназ (ЦОГ-1 + ЦОГ-2) в неодинаковой степени влияют на эти типы фермента. ЦОГ-1 в большей степени ингибируют кислота ацетилсалициловая, индометацин, в меньшей – ибупрофен, пироксикам и мефенамовая кислота. Примерно одинаково ингибируют оба типа фермента диклофенак натрий и напроксен. Соответственно, чем больше ингибирование ЦОГ-1, тем чаще возникают побочные действия (изъязвление слизистой оболочки желудка и кровотечения; неблагоприятное влияние на функцию почек: уменьшается клубочковая фильтрация, снижается экскреция ионов натрия и воды).

Большое внимание привлекают избирательные (преимущественные) ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Они в основном угнетают активность фермента, который образуется в очаге воспаления. Поэтому такие препараты в меньшей степени вызывают побочные эффекты, типичные для нестероидных противовоспалительных средств, неизбирательно ингибирующих циклооксигеназы (например, со стороны желудочно-кишечного тракта).

К селективным ингибиторам ЦОГ-2 относятся: эторикоксиб (аркоксиа), парекоксиб (династат), целекоксиб (целебрекс), нимесулид (найз), мелоксикам (артрозон), рофекоксиб (виокс).

Важным свойством данной группы препаратов является наличие противовоспалительной активности. Классификация нестероидных противовоспалительных средств представлена в табл. 50.

Таблица 50

Классификация нестероидных противовоспалительных средств

Химическое строение		Препараты
Карбоновые кислоты	1. Производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота, ацетилсалицилат лизина, салициламид
	Производные антраниловой (фенамовой) кислоты	Мефенамовая кислота, нифлумовая кислота, этофенамат
	Производные фенилпропионовой кислоты	Ибупрофен, напроксен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота
	Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак натрий (ортофен, аллаворан, алмирал)
2. Производные оксикама		Пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам (артрозон)
3. Производные сульфонида		Целекоксиб, рофекоксиб, нимесулид (найз)

Химическое строение	Препараты
4. Производные пиразолидиндиола	Фенилбутазон (бутадион, пирабутол, реопирин, амбене)
Неклассифицированные НПВС	Набуметон (релафен, роданол S), бензидамин, димексид, бишофит

Кроме того, для данной группы препаратов характерны дополнительные фармакологические свойства (табл. 51).

Таблица 51

Механизм лечебного действия нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических анальгетиков

Действие (препараты)	Механизмы действия
<i>Анальгетическое</i> Метамизол натрия, напроксен, пироксикам, ацетаминофен, кеторолак	Снижение синтеза PGE_2 , F_2 , I_2 , уменьшение воспалительного отека, снижение межнейрональной передачи болевого импульса
<i>Противовоспалительное</i> Ортофен, диклофенак натрия, индометацин, пироксикам	Угнетение синтеза PG-профакторов воспаления; снижение синтеза медиатора воспаления (гиалуронидазы, серотонина, брадикинина, гистамина); улучшение реологических свойств крови (уменьшение количества TXA_2), угнетение образования супероксидных ионов (за счет снижения активности ЦОГ)
<i>Жаропонижающее</i> Ацетаминофен, фенацетин	Снижение синтеза PGE_1 и угнетение центра терморегуляции, увеличение теплоотдачи
<i>Десенсибилизирующее</i> Все препараты	Снижение синтеза PGE_1 и угнетение активности интерлейкина I и II

В связи с тем, что ненаркотические анальгетики часто являются средствами самолечения или бесконтрольного приема, важным вопросом следует считать побочные эффекты и осложнения при их использовании (табл. 52).

Таблица 52

Механизмы возникновения осложнений при лечении ненаркотическими анальгетиками и НПВС

Вид (препараты)	Механизм
Ульцерогенный (ацетилсалициловая кислота, индометацин)	Снижение защитной функции простагландинов (снижение продукции муцина и увеличение секреции гормонов ЖКТ)
Гематотоксический (метамизол натрия, фенилбутазон)	Аллергическая реакция (ГНТ 2-го типа)
Угнетение иммунитета (все препараты)	Угнетение образования простагландина E

Вид (препараты)	Механизм
Кровоточивость (ацетилсалициловая кислота)	Снижение синтеза тромбоксанов
Лейкотриеновая астма и почечная недостаточность (ацетилсалициловая кислота)	Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (увеличение количества лейкотриенов)
Гепатотоксический и нефротоксический (индометацин, ацетаминофен)	Повреждающее действие на гепатоциты

Специфические фармакологические эффекты и большое количество осложнений определяют показания и противопоказания к применению препаратов этой группы.

Показания: головная и зубная боль, лихорадка, коллагенозы и аутоиммунные заболевания, ревматизм, ревматоидный полиартрит, заболевания опорно-двигательного аппарата, невралгии, миалгии, деформирующий остеоартроз.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препаратам, заболевания крови, кровотечения и кровоточивость, бронхиальная астма, патология печени и почек.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние анальгина и аминазина на температуру тела у кроликов.

Цель: выяснить характер гипотермического действия веществ разных групп; подтвердить, что анальгин не снижает нормальную температуру тела.

Ход опыта: кролику с помощью ректального термометра измерить исходную температуру. Затем внутримышечно ввести 1 мл 50% раствора анальгина. Другому кролику ввести 1 мл 0,25% раствора аминазина. Через 1 ч измерить температуру повторно.

Сделать выводы.

Опыт 2. Анальгезирующее действие ненаркотических анальгетиков.

Цель: выявить анальгетическую активность анальгина и дать оценку эффекта.

Ход опыта: у 2 мышей определить порог болевой чувствительности на электрическое раздражение (наименьшую интенсивность раздражения, вызывающую отчетливую болевую реакцию – писк). Затем одной из мышей ввести под кожу 0,25 мл 50% раствора анальгина и через каждые 15 мин определять порог болевой чувствительности.

Сделать выводы.

Опыт 3. Демонстрация фотографии язвы желудка у крысы, длительно получавшей аспирин.

Обсудить механизм побочного эффекта и правила его предупреждения.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. У больного В., 44 лет, с деформирующим артрозом после ежедневного назначения в течение 5 дней бутадиона не отмечалось динамики улучшения состояния – болевой синдром сохранялся.

Каким препаратом следует заменить бутадион?

Задача 2. Больной Л., 52 лет, страдает пояснично-крестцовым радикулитом. Месяц назад он был госпитализирован в связи с обострением язвенной болезни желудка.

Какое НПВС следует назначить для лечения радикулита?

Задача 3. В токсикологическое отделение поступил больной С., 22 лет, с острым отравлением морфином. Больному введен внутривенно налоксон.

Какой препарат следует назначить дополнительно при отравлении морфином?

Тема 15. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, ОБЩЕСЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить возможность регулирования психических функций организма, корригирующей терапии психоэмоциональной активности и мотивации поведения.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- роль основных медиаторных систем в формировании нарушений психической деятельности;
- возможные пути фармакологической коррекции различных психоэмоциональных расстройств;
- классификацию психофармакологических веществ угнетающего действия;
- механизм действия и фармакологические свойства антипсихотиков, транквилизаторов и общеседативных средств;
- клиническое применение психотропных средств угнетающего действия.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор психотропного средства в зависимости от психического состояния пациента;
- рассчитать дозу и выбрать путь введения препарата с учетом степени тяжести и наличия сопутствующей патологии, возможного взаимодействия лекарств;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. С помощью психотропных средств угнетающего действия психиатрам удается получить и поддерживать стойкую ремиссию и достигнуть не только медицинской, но и социальной реабилитации психических больных. Многообразные проявления препаратов этих групп позволяют использовать их и в других областях медицинской практики.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: хлорпромазин (аминазин), дроперидол, галоперидол (галдол), сульпирид (эглонил), рисперидон (рисполепт), кветиапин (сероквель), арипипразол (абилифай), хлордiazепоксид (хлозепид), феназепам, мезапам (рудотель), тофизопам (грандаксин), алпидем (анаксил), diaзепам (сибазон), натрия бромид, настойка валерианы, флумазенил (анексат).

Выписать рецепты по показаниям: при выраженном психомоторном возбуждении у больных шизофренией, при неукротимой рвоте, для сня-

тия состояния внутреннего напряжения, потенцирования наркоза, потенцирования действия ненаркотических анальгетиков, при «экзаменационном стрессе», для устранения галлюцинаций при психозе, неврастении, кардионеврозе.

Вопросы для самоподготовки

1. Виды психоэмоциональных нарушений.
2. Классификация антипсихотиков по химической структуре.
3. Возможности влияния антипсихотиков на отдельные медиаторные системы мозга.
4. Эффекты, вызываемые антипсихотиками.
5. Сравнительная характеристика антипсихотиков. Особенности атипичных антипсихотиков.
6. Использование разных форм активности антипсихотиков в психиатрической практике.
7. Влияние антипсихотиков на вегетативную и соматическую сферы.
8. Показания и противопоказания к назначению препаратов. Осложнения при применении.
9. Симптомы передозировки и меры помощи.
10. Классификация транквилизаторов.
11. Механизм действия и использование транквилизаторов бензодиазепинового ряда для устранения явлений эмоциональной неустойчивости.
12. «Дневные» транквилизаторы. Механизм действия. Показания к назначению.
13. Общеседативные средства. Фармакологические особенности. Практическое применение.
14. Применение психотропных средств угнетающего действия в клинике внутренних болезней.

Содержание занятия

К психофармакологическим средствам угнетающего типа действия относятся 3 группы препаратов различной химической природы с разным строением, характером и механизмом действия, а также особенностями влияния на различные формы нарушений психоэмоционального статуса: антипсихотики, транквилизаторы и общеседативные средства.

Антипсихотики оказывают антипсихотическое, седативное и вегетотропное действия. Классификация по химической структуре:

1) производные фенотиазина – хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), френолон, перфеназин (этаперазин), трифлуоперазин (трифтазин), перидазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс), пропазин, тиопроперазин (мажептил);

2) производные бутирофенона – галоперидол, дроперидол, бенперидол, трифлуперидол;

3) производные дифенилбутилпиперидина – пимозид (орап), флуспирилен (имап), пенфлюридол (семап);

4) производные тиоксантена – хлорпротиксен (трускал), зуклопентиксол (клопиксол), тиотиксен (наван);

5) производные индола – карбидин, молиндон;

6) атипичные нейролептики: производные дибензодиазепина – клозапин (азалептин, лепонекс); производные бензамида – сульпирид (эглонил), амисулприд (солиан), тиаприд (тиапридал), сультоприд (топрал), ремоксиприд; производное дифенилбутилпиперидина – пимозид (орап); производные других химических групп – рисперидон (рисполепт), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель), ziprasidon (зелдокс);

7) частичный агонист дофаминовых рецепторов (производное пиперазинилхинолина) – арипипразол (афилибай).

Механизм действия антипсихотиков. Конкурентная блокада рецепторов (дофаминовых, серотониновых, α -адренергических, гистаминовых, холинергических), а также торможение механизма освобождения медиаторных веществ в синаптических образованиях мозга приводит к нарушению межцентральных взаимоотношений. Центральные проявления активности антипсихотиков преобладают над периферическими.

Эффект психотропной активности определяется соотношением седативной (нейролептической) и антипсихотической (антибредовой, антигаллюцинаторной) активности препаратов (табл. 53).

Таблица 53

Спектр психотропной активности антипсихотиков

Преобладающие свойства	Препараты	Механизм действия	Эффекты
Седативные	Хлорпромазин, левомепромазин, дроперидол, клозапин, хлорпротиксен	α -Адреноблокирующее, антигистаминное, дофаминическое действие, блокада М-холинорецепторов	Устранение психомоторного возбуждения, замедление движения, речи, вялость, апатия, общая психическая заторможенность, сонливость, снижение реакции на внешние стимулы
Антипсихотические	Перфеназин (этаперазин), френолон, трифторперазин (трифтазин), галопе-	Антисеротониновое, дофаминическое действие (D_2 -рецепторы)	Подавление симптомов галлюциноза, бреда, мании; устранение стойких изменений личности,

Преобладающие свойства	Препараты	Механизм действия	Эффекты
	ридол, пимозид, трифлуперидол, клозапин, рисперидон, арипипразол, алимемазин (тералиджен)		усиление побуждений к инициативе, интереса к окружающему

Сочетание этих двух эффектов позволяет использовать препараты в психиатрической практике в зависимости от симптоматики: седативные антипсихотики являются средствами первой помощи при остром психомоторном возбуждении разной природы, антипсихотические – для лечения больных со стойкой психотической (бред, галлюциноз) симптоматикой.

Другие стороны фармакодинамики антипсихотиков представлены в табл. 54.

Таблица 54

Фармакодинамические свойства антипсихотиков

Эффекты	Препараты
Потенцирование наркоза и анальгезии	Дроперидол, левомепромазин (тизерцин), хлорпромазин
Противорвотное действие	Пимозид, галоперидол, дроперидол, тиэтилперазин (торекан), этаперазин, хлорпромазин
Гипотермическое действие	Хлорпромазин, хлорпромазин, промазин (пропазин), левомепромазин
Гипотензивное действие	Хлорпромазин, этаперазин, дроперидол
Противогистаминное (центральное и периферическое) действие	Хлорпромазин, левомепромазин, промазин, дроперидол
Снижение мышечного тонуса и моторной активности	Хлорпромазин, левомепромазин

Показания к применению антипсихотиков:

- шизофрения, маниакальный и алкогольный психозы, острые психические расстройства;
- в качестве нейролептанальгетиков (с фентанилом) для потенцирования анальгезии;
- вегетоневрозы при ИБС, гипертоническом кризе, язвенной болезни желудка;
- тошнота, рвота различной природы, икота;
- травматический и ожоговый шок (для улучшения перфузии органов).

Побочные эффекты и осложнения обусловлены главным образом характером «литической» активности препаратов типичных антипсихотиков:

- глубокая заторможенность;

- экстрапирамидные расстройства* (паркинсонизм, тремор рук, нарушение мимики, скованность, дискинезии);
- гормональные нарушения** (увеличение молочных желез, расстройства менструального цикла, нарушение сексуальной функции), галакторея;
- иммунодепрессивное действие (лейкопения, агранулоцитоз);
- сердечно-сосудистые нарушения – снижение АД (коллапс), тахикардия, брадикардия;
- другие вегетативные нарушения (усиление потоотделения, гипотермия, слюнотечение, мидриаз, снижение моторики кишечника, мочевого пузыря);
- гепатотоксическое действие (желтуха, холестаз);
- офтальмологические нарушения (помутнение роговицы и хрусталика);
- тератогенное действие;
- злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Противопоказания к назначению антипсихотиков; угнетение функции мозга, отравление веществами депримирующего действия, черепно-мозговая травма, паркинсонизм, каталепсия, поражение печени, почек, кровеносных органов.

Меры помощи при нарастании побочных эффектов антипсихотиков и признаках развития ЗНС: тригексифенидил (циклодол, паркопан), бромокриптин, амантадин, дантролен, диазепам, лоразепам, барбитураты, верапамил, миорелаксанты.

Транквилизаторы избирательно устраняют явления эмоциональной напряженности, неустойчивости, страха, тревоги, дезадаптацию к условиям среды.

Классификация транквилизаторов по химическому строению:

- производные бензодиазепина – диазепам (седуксен, сибазон, реланиум, валиум), нозепам (тазепам, оксазепам), феназепам, хлордiazепоксид (хлорзепид, элениум, либриум), лоразепам (лорафен), мидазолам (флормидал), тофизопам (грандаксин), гидазепам, медазепам (мезепам), альпрозолам (альп-ракс), нитразепам (радедорм, эуноктин);
- производные пропандиола – мепробамат (мепротан);
- производные дифенилметана – бенактизин (амизил);
- производные разных химических групп – буспирон (буспар), гидроксизин (атаракс), мебикар;

* Типичные нейролептики, при приеме которых редко или вовсе не возникают экстрапирамидные расстройства – перiciaзин (неулептил), тиоридазин (сонапакс); атипичные антипсихотики, для которых возможен риск развития экстрапирамидных нарушений с повышением дозы – оланзапин (зипрекса), рисперидон (рисполепт), zipрасидон (зелдокс).

** Могут иногда вызывать гиперпролактинемию атипичные антипсихотики – рисперидон и амисульприд (солиан).

– комбинированные препараты – хлордиазепоксид + амитриптилин (лим-бритол, амиксид), хлордиазепоксид + клидиния бромид (либракс), диазепам + циклобарбитал (реладорм).

Препараты анксиоселективного действия называют «дневными» транквилизаторами. К ним относят: медазепам (мезапам), гидазепам, тофизопам, афобазол, буспирон (буспар). У них не выражен седативный, миорелаксирующий, противосудорожный и снотворный эффекты (табл. 55).

Таблица 55

Основные фармакодинамические свойства транквилизаторов

Основные фармакодинамические свойства	Препараты	Показания к назначению
Анксиолитическое, общеуспокаивающее	Феназепам, диазепам	Раздражительность, страх, напряженность, тревога
Гипнотическое (снотворное)	Нитразепам, нозепам	Расстройства сна, атаралгезия
Потенцирование наркоза и аналгезии	Диазепам, феназепам	Премедикация, атаралгезия
Миорелаксирующее	Флунитразепам (рогипнол), хлордиазепоксид (хлозепид), диазепам	Эпилептический статус, мышечный гипертонус
Противосудорожное	Диазепам, хлордиазепоксид (хлозепид), бенактизин (амизил)	Эпилепсия, столбняк, при отравлении судорожными ядами

Механизм действия транквилизаторов

1. Производные бензодиазепина активируют специфические бензодиазепиновые рецепторы, что приводит к сенсibilизации функционально и морфологически связанных с ними тормозных ГАМК-рецепторов синаптических структур в миндалине, гиппокампе. Они оказывают прямое угнетающее действие на активность коры головного мозга. При передозировке транквилизаторами бензодиазепинового ряда используют флумазенил (анексат) – антагонист бензодиазепиновых рецепторов.

2. Производные дифенилметана (амизил) блокируют центральные М-холинореактивные системы гипоталамуса (зоны триггерных реакций страха).

3. Производные пропандиола (мепротан) снижают возбудимость и проводимость чувствительных центров подкорковой области.

4. «Сильные» транквилизаторы обладают быстрым и выраженным общеседативным и противотревожным действием. Они проявляют и другие фармакодинамические свойства разной степени выраженности.

Показания к назначению:

- в психиатрической и неврологической практике – «пограничные» состояния (неврозы, неврастении, психопатии);
- в терапии – невротические расстройства сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта, холециститы, бронхиальная астма и другие заболевания, в патогенезе которых лежит нейрогенный фактор;
- в терапии нервных болезней – при мышечном гипертонусе на почве травм ЦНС, инсультов, при эпилепсии;
- в хирургической практике – в качестве средств премедикации;
- при лечении травм и ожогов;
- в качестве снотворных средств.

Побочные эффекты: снижение работоспособности, настроения, сонливость, мышечная слабость, замедление психомоторных реакций, синдром отмены бензодиазепинов (раздражительность, бессонница).

Для профилактики невротических срывов у практически здоровых, а также у больных применяется группа препаратов с анксиолитической активностью: пророксан (пирроксан, α -адреноблокатор), пропранолол (анаприлин, β -адреноблокатор), пирацетам (ноотроп), фенибут (ГАМК-миметик).

Особенность фармакологического действия «дневных» транквилизаторов состоит в защите функций мозга от психоэмоциональных раздражителей и подавлении возникновения соматических проявлений стресса (гипертонические кризы, приступы ИБС, бронхоспастические состояния, изъязвления желудочно-кишечного тракта). Они повышают переносимость больших умственных и психоэмоциональных нагрузок, не оказывая влияния на скорость и точность психомоторных реакций, координацию движений и мышечную силу.

Общеседативные средства снижают общий уровень возбудимости мозга, все виды активности, беспокойство, раздражительность, психоэмоциональную напряженность, не обладая специфическим противотревожным действием. Они не оказывают направленного действия на обмен нейромедиаторов и, как следствие, не проявляют нейролептического и анксиолитического действия, а также неэффективны при пограничных состояниях.

В качестве седативных средств используют вещества растительного происхождения в виде настоев и настоек (валерианы, пустырника, пассифлоры), препараты брома (натрия и калия бромид), барбитураты длительного действия (в малых дозах), в составе комбинированных препаратов (корвалол, валокордин), галеновые препараты (новопассит, персен).

Бромиды усиливают процессы торможения в коре головного мозга. В организме кумулируют и могут быть причиной хронического отравления – бромизма (общая заторможенность, нарушение памяти, кожные поражения). Валокордин может формировать состояние зависимости.

Сочетание седативного и умеренного вегетативного компонентов позволяет применять общеседативные средства в начальном периоде гипертонии.

ческой и язвенной болезни, при повышенной нервной возбудимости, неврозах, кардионеврозах, вегетососудистой дистонии, дискинезии желчевыводящих путей. Они малотоксичны, не вызывают серьезных побочных эффектов.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Потенцирование хлорпромазином действия снотворных.

Цель: выявить способность хлорпромазина потенцировать действие снотворных средств.

Ход опыта: посадить 2 белых мышей под воронку. Одной мыши внутрибрюшинно ввести 0,2 мл физиологического раствора, а второй – 0,5 мл 0,5% раствора хлорпромазина. Через 3 мин обеим мышам ввести внутрибрюшинно по 0,2 мл 0,1% раствора барбитала.

Отметить изменения в поведении и время наступления снотворного эффекта у обеих мышей. Сделать выводы.

Опыт 2. Сравнение влияния хлорпромазина и галоперидола на поведение интактных крыс.

Цель: выявить спектр психотропной активности препаратов.

Ход опыта: посадить 3 крыс под воронку. Одной из них внутрибрюшинно ввести 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида, второй – 1% раствор хлорпромазина из расчета 4,5 мг/кг, третьей – 0,1% раствор галоперидола из расчета 0,5 мг/кг. Наблюдать за их состоянием в течение часа.

Сравнить изменения в поведении животных. Объяснить особенности эффектов антипсихотиков.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Фельдшеру участковой больницы необходимо успокоить больного, находящегося в резко возбужденном состоянии, который бежит по приемному отделению, бросается с кулаками на санитаров, агрессивен.

Выбрать и назначить препарат для устранения психомоторного возбуждения.

Задача 2. Врач «Скорой помощи» был вызван к девушке С., 18 лет, в связи с тем, что ее не могут разбудить и она спит уже более 20 ч. Накануне пришла с работы расстроенная, долго плакала, приняла несколько таблеток аминазина и легла спать. При осмотре: больная в состоянии глубокого сна, рефлексы ослаблены, зрачки сужены, пульс 100 уд./мин. Артериальное давление в лежащем положении – 80/40 мм рт. ст., а при попытке посадить – 45/50 мм рт. ст.

Оказать помощь пострадавшей. Объяснить тактику врача.

Задача 3. Больной С., 17 лет, в течение нескольких дней жалуется на волнение, напряжение, чувство страха. В последний день отмечает дискомфорт в области сердца.

Назначить препарат.

Тема 16. АНТИДЕПРЕССАНТЫ. НОРМОТИМИКИ. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ. НООТРОПЫ. АНАЛЕПТИКИ. ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить возможности регулирования психических функций организма, коррекции психоэмоционального статуса и мотивации поведения, а также пути фармакологической коррекции и мобилизации функций ЦНС и организма в целом при функциональных состояниях, связанных с угнетением ЦНС.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- возможные пути фармакологической коррекции и профилактики психоэмоциональных расстройств, связанных с нарушением настроения;
- классификацию веществ, возбуждающих ЦНС;
- особенности влияния препаратов, возбуждающих ЦНС, на нейромедиаторную передачу и обмен веществ пораженного мозга;
- фармакологические свойства антидепрессантов, антиманиакальных средств, психостимуляторов, ноотропов, общетонизирующих средств (адаптогенов), analeптиков;
- клиническое применение веществ возбуждающего типа действия.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор психотропного средства в зависимости от психического состояния организма на основании нозологического, синдромального диагноза, характерных симптомов;
- правильно рассчитать дозу и выбрать путь введения препарата в зависимости от степени тяжести состояния, массы тела, наличия сопутствующей патологии у больного;
- выписывать рецепты на препараты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание студентом различных классов лекарств, активирующих ЦНС, важно для психиатрической, неврологической, реаниматологической и общетерапевтической практики, позволяет проводить адекватную лекарственную терапию соответствующих состояний. Понимание различий в сопутствующих эффектах антидепрессантов предохраняет от ятрогенной провокации суицидальных попыток депрессивных пациентов. Знание особенностей применения лекарств данного класса снижает риск развития нежелательных реакций. Понимание возможных механизмов действия психо-

тропных средств позволит лучше разобраться в вопросах патогенеза различных психических нарушений.

Задания для самоподготовки

1. Выписать рецепты на препараты: амитриптилин, ниаламид, моклобемид, пирлиндол (пиразидол), флуоксетин (прозак), кофеин-бензоат натрия, этимизол, бемеград, никетамид (кордиамин), камфора, сульфокамфокаин, пираретам, метарот.

2. Выписать рецепты по показаниям: при тревожно-депрессивном состоянии («тревожная депрессия»); при депрессии, сочетающейся с заторможенностью («заторможенная депрессия»); для профилактики обострения маниакально-депрессивного психоза (МДП); для стимуляции умственной работоспособности; для улучшения мозгового кровотока; для предупреждения дефектов развития новорожденного, связанных с родовой травмой; для стимуляции функции надпочечников; при вегетососудистой дистонии; при вазомоторном коллапсе.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация антидепрессантов по химическому строению, механизму действия и клиническому применению.

2. Механизмы действия и сравнительная характеристика антидепрессантов.

3. Показания к назначению антидепрессантов. Правила применения. Побочные эффекты и осложнения.

4. Нормотимические препараты. Механизм действия. Особенности использования. Осложнения.

5. Психостимуляторы. Классификация. Механизмы действия. Сфера применения. Побочные эффекты.

6. Ноотропные средства. Классификация. Механизмы развития основных эффектов. Практическое применение. Осложнения.

7. Аналептики. Классификация по механизму действия. Сравнительная характеристика analeptиков. Показания к применению, осложнения.

8. Общетонизирующие средства. Особенности действия, применение в качестве адаптогенов.

Содержание занятия

Антидепрессанты устраняют психическую депрессию, улучшают настроение, подавленное в результате заболевания, повышают жизненный тонус (тимоаналептическое действие).

Депрессия проявляется выраженным чувством тоски, тревоги, безысходности с невозможностью выражать эмоции. В патогенезе депрессий важная роль принадлежит дефициту моноаминов (катехоламинов и серотонина) в синапсах ЦНС, который приводит к постепенному увеличению плотности постсинаптических рецепторов. Кроме того, значение имеет десинхронизация (рассогласование) водителей биоритмов, работы внутренних органов и гормонального статуса с нарушением циркадной ритмичности секреции гормонов (дефицит мелатонина, избыток АКТГ и кортизола). К дизритмии могут приводить стрессы, состояние менопаузы, овариоэктомия, укорочение светового дня и др. В таком случае наблюдается суточная и сезонная цикличность заболевания.

Варианты депрессий: заторможенная (у больных преобладает дефицит катехоламинов); тревожная (у больных доминирует дефицит серотонина); биполярная (сочетание тревожной и тоскливо-меланхолической симптоматики).

По механизму действия различают следующие группы антидепрессантов (табл. 56).

Таблица 56

Механизм действия основных антидепрессантов

Группа (препараты)	Механизм действия. Фармакологические эффекты
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО _А и МАО _В) неизбирательного и необратимого действия (ниаламид, транилципромин)	Ингибируют (на 2–3 нед) ферментативную инактивацию моноаминов (в том числе тирамина), усиливают передачу нервного возбуждения в ЦНС. Блокируют α_1 -адренорецепторы. Антидепрессивный эффект. Психостимулирующий эффект (устранение психомоторной заторможенности). Усиление вазопрессорного и кардиостимулирующего эффектов тирамина
Четырехциклические ингибиторы МАО _А избирательного и обратимого действия (пирлиндол, моклобемид)	Ингибируют МАО _А ; блокируют (на 2–3 дня) дезаминирование серотонина, норадреналина и увеличивают их содержание в синапсах. Серотонинопозитивное или антисеротониновое действие. Антидепрессивный, психостимулирующий или психоседативный эффекты. Не влияют на метаболизм тирамина
Трициклические неизбирательные ингибиторы обратного захвата моноаминов (имипрамин, амитриптилин, венлафаксин, милнаципран, дулоксетин)	Угнетают обратный захват катехоламинов и серотонина; блокируют α_1 -адренорецепторы, М-ХР и H ₁ -гистаминовые рецепторы. У имипрамина преобладает психостимулирующий эффект, у амитриптилина – психоседативный
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин)	Угнетают нейрональный захват норадреналина. Блокируют М-ХР, α_1 -АР. Антидепрессивный эффект сочетается с психостимулирующим эффектом

Группа (препараты)	Механизм действия. Фармакологические эффекты
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, (феварин), пароксетин, сертралин, циталопрам), эсциталопрам (ленуксин)	Угнетают обратный захват серотонина. У одних препаратов психостимулирующий, у других – психоседативный /анксиолитический эффекты
Атипичные ингибиторы пресинаптических α_2 -адрено-, ауто- и гетерорецепторов (миансерин, миртазапин)	Вызывают усиление выделения норадреналина (через ауторецепторы) и серотонина (через гетерорецепторы) из пресинаптических окончаний и приводят к стимуляции постсинаптических адрено- и серотониновых рецепторов. Блокируют H_1 -рецепторы гистамина и М-ХР (слабо). Эффекты: психостимулирующий или психоседативный
Атипичные ингибиторы пресинаптических 5-НТ _{2C} -рецепторов (агомелатин)	Повышает высвобождение катехоламинов (не действует на концентрацию серотонина) во фронтальной коре. Агонист M_1 - и M_2 -мелатонинергических рецепторов ядер гипоталамуса. Нормализует циркадные ритмы (биологические часы)

Наиболее типичные побочные эффекты в результате приема антидепрессантов представлены в табл. 57.

Таблица 57

Побочные эффекты антидепрессантов

Препарат	Побочные эффекты
Ниаламид	«Тираминовый» (сырный) синдром: увеличение АД и ЧСС, аритмии, ишемия миокарда при употреблении тираминсодержащих продуктов. Бессонница и раздражительность. Бред и галлюцинации. «Синдром отмены»
Имипрамин	Блокада обратного захвата в основном КА. Блокада М-ХР, α_1 -АР и H_1 -гистаминовых рецепторов. Возбуждение, тревога, бессонница. Бред и галлюцинации. Гипотензия, тахикардия, аритмия. Атропиноподобные реакции. «Синдром отмены»
Амитриптилин	Блокада обратного захвата в основном 5-НТ. Блокада М-ХР, α_1 -АР и H_1 -гистаминовых рецепторов. Сонливость и утомляемость. Нарушение когнитивных функций. При передозировке – психомоторное возбуждение. Гипотензия, аритмия и тахикардия. Атропиноподобные реакции. «Синдром отмены»
Пирлиндол	Блокада дезаминирования КА или 5-НТ. Бессонница или сонливость. Колебания АД. Тахикардия. Диспепсия

Препарат	Побочные эффекты
Ребоксетин	Блокада обратного захвата норадреналина. Блокада α_1 -АР и М-ХР. Тремор. Ортостатическая гипотония. Тахикардия. Нарушение эрекции и эякуляции. Сухость во рту, запор, паралич аккомодации
Флуоксетин	Диспепсические нарушения (тошнота, анорексия, рвота, диарея). Временное (дозозависимое) усиление тревоги и бессонницы. Нарушение сексуальных функций (снижение либидо, оргазма у женщин и мужчин, нарушение эрекции и эякуляции у мужчин)
Миртазапин	Седация. Тремор, миоклонусы. Дистония. Парестезии. Аритмии. Ортостатическая гипотензия. Задержка мочеиспускания. Нарушение зрения. Миастения. Повышение аппетита. Угнетение кровотока
Агомелатин	Сонливость или бессонница, тревожность, ажитация и агрессивность, ночные кошмары

Антидепрессанты отличаются особенностями психотропного действия (табл. 58).

Таблица 58

Особенности действия антидепрессантов

Вид действия	Препараты	Показания к назначению
Активирующее действие (стимулирующий эффект)	Имипрамин, ниапамид, милнаципран, флуоксетин, моклобемид, ребоксетин	Депрессивные состояния, сочетающиеся с вялостью, заторможенностью, безынициативностью
Седативно-стимулирующее действие (балансирующий, регулирующий эффект)	Пирлиндол, пароксетин, циталопрам, сертралин, кломипрамин	Заторможенные или тревожные депрессии, а также биполярные депрессии
Анксиолитическое действие (седативный эффект)	Амитриптилин, азафен, миртазапин, флувоксамин, тианептин	Тревожно-депрессивные состояния, сопровождающиеся возбуждением, двигательной активностью

Антидепрессанты назначают также при депрессивных состояниях, сопровождающих психосоматические заболевания (ИБС, хронические болевые синдромы), при невротических реакциях, астенодепрессивных и ажитированных состояниях.

Существенной особенностью антидепрессантов является отсроченность эффекта: для развития антидепрессивного действия необходимо несколько недель постоянного приема препаратов (в среднем 2–4 нед), так как накопление моноаминов в синапсах вызывает постепенное адаптивное уменьшение плотности и чувствительности адрено- и серотониновых рецепторов на постсинаптических мембранах.

Антиманиакальные средства – препараты лития (лития карбонат, кантемнол), некоторые антиконвульсанты (вальпроаты, карбамазепин). Стабилизируют настроение у больных маниакально-депрессивным психозом. При мании наблюдается гиперфункция центральных адренергических и серотонинергических нейромедиаторных систем.

Механизм действия. Литий – антагонист ионов натрия. Подавляет активность ряда ферментов, ионных каналов, насосов и мембранных транспортных процессов. Поступает в нервные клетки через быстрые Na^+ -каналы. Подавляет развитие деполяризации клеточных мембран и высвобождение норадреналина и серотонина в синаптическую щель.

Вальпроаты и карбамазепин с помощью разных механизмов действия (блокада токов Na^+ , Ca^{++} , уменьшение влияния глутамата, потенцирование эффектов ГАМК) приводят к подавлению активности возбуждающих нейромедиаторных систем в ЦНС.

Сглаживают циркуляторные аффективные нарушения (колебания настроения патологического характера).

Применение: для лечения и профилактики маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза. При назначении нормотимических средств следует учитывать их побочные эффекты (табл. 59).

Таблица 59

Побочные эффекты нормотимических средств

Соли лития	Вальпроаты, карбамазепин
Имеют малый терапевтический диапазон. Диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, боль в животе). Мышечная слабость, утомляемость, тремор. Чувство обезличивания, притупление эмоций. Гипотиреоз, сахарный диабет (полиурия, жажда), нефротоксичность, кардиотоксичность	Менее токсичны, чем препараты лития. Сыпь, тромбоцитопения. Панкреатит, печеночная недостаточность, изжога, рвота. Нистагм, диплопия, атаксия, сонливость. Нарушение познавательных функций

Психостимуляторы оказывают стимулирующее влияние на функции головного мозга и временно активируют психическую и физическую работоспособность организма, устраняют чувство усталости.

К психостимуляторам относятся: производные пурина – кофеин и его препараты, а также исключенные из реестра фенилалкиламины – амфетамин (фенамин), пиперидины – метилфенидат (меридил), сиднонимины – мезокарб (сиднокарб).

Психостимулирующее действие кофеина и его препаратов связано с конкурентной блокадой аденозиновых рецепторов нейронов головного мозга, а

также с ингибированием фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению цАМФ, определяющего судьбу и действие практически всех медиаторных веществ. Психостимуляторы других химических групп оказывают симпатомиметическое действие.

Особенности фармакологических эффектов психостимуляторов определяют их назначение не только больным с лечебной целью, но и психически здоровым лицам по особым показаниям (табл. 60).

Таблица 60

Спектр действия и показания к назначению психостимуляторов

Эффекты	Показания к назначению
Психостимулирующий Допинговый (увеличивают физическую работоспособность) Пробуждающий (снимают эффекты снотворных, наркотических средств) Кардиостимулирующий Метаболический (усиливают процессы гликогенолиза в печени, скелетных мышцах, миокарде и липолиза в жировой ткани)	Для временного повышения умственной и физической работоспособности и выносливости; при нарколепсии (приступы патологической сонливости). При заболеваниях с астеническими состояниями, сопровождающимися угнетением функции ЦНС (вялость, заторможенность, апатия, сонливость) и сердечно-сосудистой системы. При отравлении веществами, угнетающими ЦНС. Для устранения побочных эффектов депримирующих веществ, при мигрени; для нормализации АД

Побочные эффекты психостимуляторов. Беспокойство, тревога, бессонница, нетерпеливость, «скачки» мыслей, сухожильная гиперрефлексия, тики, судороги. В высоких дозах – угнетение ЦНС (истощение нервных клеток). Привыкание, зависимость (теизм).

Ноотропы (метаболические психостимуляторы) активируют высшую интегративную деятельность мозга, восстанавливают нарушенные мнестические и мыслительные функции (обучение, память, операторская деятельность) и повышают устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза.

Основную группу ноотропов составляют производные ГАМК: пирацетам, фенибут, аминалон, пантогам, пикамилон. Ноотропным действием обладают также цереброваскулярные средства: циннаризин, никардипин, кавинтон, ксантинола никотинат, пентоксифиллин; витамины и их производные: пиридитол (энцефабол); аналоги глутамата: деанол ацеглумат (нооклерин, деманол), оротовая и янтарная кислоты, тиоцетам.

Основу ноотропного действия составляют нейрометаболические процессы: улучшение энергетического и пластического обменов в нервной ткани и усиление синтеза АТФ, РНК, белков, ферментов и липидов мембран клеток, увеличение утилизации глюкозы и кислорода тканями мозга, ингибирование лизосомальных ферментов, улучшение кортикально-субкортикального взаи-

модействия, нормализация нейротрансмиттерных нарушений, что определяет их эффекты.

Результатом действия ноотропов являются: повышение устойчивости ЦНС к неблагоприятным воздействиям, активация восстановительных процессов в поврежденном мозге, уменьшение катаболических процессов при старении и органических поражениях, улучшение функции нейронов и нейроглии, облегчение передачи информации между полушариями, выраженное стресс-протекторное действие при гипоксии и интоксикации мозга.

Показания к назначению: черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, интоксикации, инсульты, атеросклероз, сосудистые заболевания головного мозга, сопровождающиеся нарушением памяти, речи, беременным с поздним токсикозом, при умственной отсталости детей, при старческой деменции, в комплексной терапии эпилепсии. Эффект развивается постепенно. Это средства для курсового длительного применения (8–12 нед) с повторными курсами через 3–6 мес.

Некоторые ноотропы (фенибут, пантогам) используют в качестве «дневных» транквилизаторов. Они малотоксичны, серьезных побочных эффектов, как правило, не вызывают. Возможны бессонница и раздражительность, или сонливость и потенцирование веществ депримирующего действия, колебания АД, головокружение, диспепсия.

Аналептики возбуждают жизненно важные центры продолговатого мозга – сосудистый и дыхательный.

Механизм пробуждающего действия analeптиков связан как с повышением процессов возбуждения, так и с ослаблением процессов торможения в различных отделах ЦНС.

Стимулирующее влияние analeптиков происходит в результате прямого или смешанного действия (табл. 61).

Таблица 61

Фармакологические свойства analeптиков

Препараты	Механизм действия	Эффекты
<i>Аналептики прямого действия</i>		
Бемегрид	Блокирует хлорный ионофор ГАМК-рецептора	Стимулирует моторные зоны коры ГМ и вызывает клонико-тонические судороги
Кофеин	Блокирует аденозиновые рецепторы, угнетает активность фосфодиэстераз. Пробуждающее действие обусловлено накоплением цАМФ в ткани коры головного мозга	Оказывает кардиостимулирующее, аритмогенное, психостимулирующее действие. Нормализует нарушенный тонус сосудов (тонизирует сосуды, активируя СДЦ, и расширяет сосуды, тонус которых регулирует аденозин)

Препараты	Механизм действия	Эффекты
Этимизол	Модифицированная молекула кофеина. Антагонист аденозина и инозина (пуриновые нуклеозиды, подавляющие возбуждение мозга)	Стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, увеличивает продукцию кортикотропина, угнетает кору головного мозга, вызывает транквилизирующий эффект
<i>Аналептики смешанного действия</i>		
Никетамид (кордиамин)	Блокирует хлорный ионофор ГАМК-рецептора, возбуждает Н-холинорецепторы синокаротидной зоны	Более выраженный эффект на судодвигательный центр, чем объясняется прессорное действие препарата
Камфора, сульфокамфокаин	Блокируют хлорный ионофор ГАМК-рецептора, проявляет рефлекторное действие через каротидный синус	Прямое кардиотоническое действие, прессорное действие. Масляный раствор камфоры вызывает олеомы

Различие фармакологических свойств аналептиков определяют показания к их применению (табл. 62).

Таблица 62

Показания к назначению аналептиков

Показания	Препараты
Асфиксия новорожденных	Этимизол
Гиповентиляция при отравлениях веществами, угнетающими ЦНС (в тяжелых случаях не назначать)	Бемегрид, кофеин, никетамид (кордиамин), сульфокамфокаин, камфора
Гипотоничные состояния центрального генеза	Никетамид (кордиамин), кофеин, сульфокамфокаин
Преходящие расстройства мозгового кровообращения	Кофеин, сульфокамфокаин
Ослабление сердечной деятельности, пневмонии	Камфора, сульфокамфокаин, кофеин

Причины ограниченного применения аналептиков:

- повышают кислородный запрос мозга, но не гарантируют восстановления дыхания и кровообращения;
- стимулируют моторные зоны коры, в результате возникает опасность провокации судорог (особенно в высоких дозах).

Общетонизирующие средства (адаптогены) – препараты растительного (женьшень, элеутерококк, родиола розовая, лимонник китайский, аралия, заманиха) и животного происхождения (пантокрин, рантарин). Оказывают неспецифическое общетонизирующее действие на ЦНС, эндокринную регуля-

цию, обменные процессы, половую функцию, вегетативные функции (работу сердца, тонус сосудов), повышают устойчивость организма к воздействию внешних факторов и к инфекциям.

Показания к назначению: умственное и физическое переутомление, астения, работа в неблагоприятных условиях, тяжелые и длительные истощающие заболевания, снижение иммунитета, хроническая гипотензия, вегетососудистая дистония, импотенция. Здоровым людям в период интенсивных тренировок и напряжений умственной деятельности, при невозможности полноценного отдыха, при перенапряжении, работе в неблагоприятных условиях. Для ускорения адаптации к большим физическим и умственным нагрузкам, к новым условиям жизни, работы, службы, к смене часовых поясов, к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Общетонизирующие средства являются препаратами профилактического длительного применения, хорошо переносятся больными. Возможны возбудимость, бессонница, увеличение кровяного давления, гиперкинезы.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние токсических доз кофеина на поведение лягушки.

Цель: выявить центральные и периферические эффекты, вызываемые кофеином в токсической дозе.

Ход опыта: ввести в мышцу бедра лягушки 0,5 мл 20% раствора кофеина. В сравнении с состоянием лягушки до введения кофеина в токсической дозе отметить изменения в поведении, состоянии тонуса мускулатуры, окраске кожных покровов. Для анализа механизма действия последовательно (кора головного мозга, продолговатый мозг, спинной мозг) разрушить ЦНС.

Объяснить полученные результаты. Сделать выводы.

Опыт 2. Влияние пентетразола (коразола) на сон, вызванный гексеналом.

Цель: изучить антагонизм пентетразола и гексенала.

Ход опыта: двум белым мышам с одинаковой массой внутрибрюшинно ввести по 0,75 мл 0,1% раствора гексенала. После наступления сна одному из животных ввести внутрибрюшинно 0,75 мл 1% раствора пентетразола.

Наблюдать за состоянием мышей. Сделать практические выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Врач «Скорой помощи» был вызван к девушке 19 лет в связи с тем, что у нее возник приступ судорог, охвативший все тело. Причем она касалась кровати только затылком и пятками. При прикосновении к больной у нее возник приступ тетанических судорог. Мать больной сообщила, что дочь страдала отсутствием аппетита, и врач выписал ей настойку чилибухи. Накануне вечером девушка была чем-то расстроена, а утром мать обнаружила на тумбочке 3 пустых бутылочки из-под лекарства.

Объяснить токсикологическую опасность стрихнина. Оказать помощь пострадавшей.

Задача 2. Больной М., 28 лет, доставленный в реанимационное отделение, с целью суицида принял 15 таблеток фенobarбитала. Больной находится в состоянии глубокого сна. АД 70/40 мм рт. ст., пульс 42 уд./мин, частота дыхания 10 в минуту, цианоз.

Оказать помощь при отравлении.

Задача 3. Врач был вызван к спортсмену, упавшему и потерявшему сознание во время соревнований по бегу. Установлен факт приема спортсменом «допинга» амфетаминовой группы.

Объяснить, что произошло в результате применения препарата в условиях максимальной физической нагрузки.

Задача 4. У больного, страдающего гипертонической болезнью, развилось депрессивное состояние с ипохондрией и апато-адинамическими расстройствами с идеями малоценности и самоуничтожения. Для устранения депрессии был назначен ниапамид, а для снижения артериального давления – резерпин. Через несколько дней у больного возникло резкое возбуждение, развился гипертонический криз и тахикардия, появились бред и галлюцинации.

Объясните полученные изменения. Можно ли комбинировать эти два вещества? Можно ли при депрессии применять резерпин?

Тема 17. ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ВЕЩЕСТВАМ, ВЛИЯЮЩИМ НА ЦНС

Цель занятия: обобщить, систематизировать и проверить знания студентов по фармакологии средств, влияющих на ЦНС.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- характеристику общей анестезии, виды наркоза;
- сравнительную оценку ингаляционных и неингаляционных анестетиков;
- этиловый спирт, применение в медицинской практике;
- отравление алкоголем, меры помощи;
- препараты для лечения хронического алкоголизма;
- фармакологические свойства снотворных средств;
- возможности применения снотворных в клинической практике;
- фармакологические свойства противоэпилептических, противопаркинсонических средств и препаратов для купирования симптоматических судорог;
- механизм действия, фармакологическую характеристику наркотических и ненаркотических анальгетиков и НПВС;
- отличительные особенности нейролептиков, транквилизаторов и общеседативных средств;
- показания к назначению психотропных средств угнетающего действия;
- классификацию, фармакологические свойства антидепрессантов, психостимуляторов и ноотропов, их клиническое применение;
- отличительные особенности нормотимических средств, типичные представители;
- сравнительную характеристику, особенности действия и практическое использование аналептиков;
- общетонизирующие средства, их практическое применение.

Студент должен уметь:

- выписать рецепты на препараты с указанием фармакологической группы и показаний к назначению;
- назначить препарат при патологии;
- выбрать препарат и обосновать тактику лечения в зависимости от клинической ситуации.

Мотивация. Систематизированные знания препаратов, действующих на ЦНС, в том числе психотропных средств, позволяют целенаправленно использовать их в психиатрии, анестезиологии, клинике внутренних болезней и в ургентной терапии.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация и механизмы действия общих анестетиков.
2. Сравнительная характеристика ингаляционных и неингаляционных средств общей анестезии.
3. Способы уменьшения побочных эффектов ингаляционных анестетиков.
4. Действие алкоголей на ЦНС и вегетативную сферу.
5. Фармакодинамика и фармакокинетика этилового и метилового спиртов.
6. Эффекты, вызываемые этанолом, практическое применение этилового спирта.
7. Острое отравление этанолом. Меры помощи.
8. Токсикологическая опасность метилового спирта. Меры помощи.
9. Хронический алкоголизм и его лечение.
10. Возможные причины нарушения сна, виды бессонницы.
11. Классификация снотворных средств по химическому строению и продолжительности действия.
12. Фармакологическая характеристика отдельных групп снотворных средств.
13. Возможности применения снотворных средств по другим показаниям.
14. Отравления основными снотворными средствами, меры помощи.
15. Фармакологические свойства противоэпилептических средств.
16. Средства коррекции экстрапирамидных расстройств.
17. Средства для купирования симптоматических судорог.
18. Классификация наркотических, ненаркотических анальгетиков и НПВС.
19. Механизмы обезболивающего действия морфина.
20. Центральные и периферические эффекты морфина.
21. Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков.
22. Показания и противопоказания к назначению наркотических анальгетиков.
23. Меры помощи при отравлении наркотическими анальгетиками.
24. Механизмы действия и сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств.
25. Показания и противопоказания к назначению ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств.
26. Осложнения при лечении ненаркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами, механизмы их возникновения.
27. Классификация нейролептиков по химической структуре.

28. Возможные механизмы действия нейролептиков, связанные с влиянием на медиаторные системы, и эффекты, вызываемые ими.

29. Влияние нейролептиков на психоэмоциональную, вегетативную и соматическую сферу.

30. Показания и противопоказания к назначению нейролептиков.

31. Осложнения и меры помощи при передозировке нейролептиков.

32. Классификация и механизмы действия транквилизаторов.

33. «Дневные» транквилизаторы. Механизмы их действия, показания к назначению.

34. Клиническое применение психотропных средств угнетающего действия.

35. Классификация антидепрессантов по механизму действия, химическому строению и клиническому применению.

36. Механизмы действия и сравнительная характеристика антидепрессантов.

37. Показания к назначению антидепрессантов. Правила применения.

38. Психостимуляторы, классификация.

39. Механизмы действия и эффекты, вызываемые кофеином.

40. Показания к назначению психостимуляторов. Осложнения и противопоказания.

41. Ноотропы. Особенности механизма действия.

42. Эффекты и клиническое применение ноотропов.

43. Аналептики. Классификация по механизму действия.

44. Показания к назначению analeptиков. Побочные эффекты analeptиков и причины их ограниченного применения.

45. Общетонизирующие средства. Особенности действия. Применение в качестве адаптогенных средств.

Содержание занятия

В программу итогового занятия входит решение тестовых заданий и письменный ответ по билету, включающему практические навыки по выписыванию рецептов, три теоретических вопроса и ситуационную задачу.

Образец билета

I. Выписать рецепты, указать групповую принадлежность, показание, важнейшее противопоказание:

– промедол (назначить парентерально по 10 мг на прием);

– кетамин. Назначить внутривенно в дозе 2 мг/кг пациенту с массой тела 50 кг.

II. Выписать рецепты, указать групповую принадлежность, противопоказание:

- при тревожно-депрессивном состоянии;
- для лечения паркинсонизма;
- при юношеской бессоннице;
- при алкогольной абстиненции;
- при изнурительном непродуктивном кашле;
- для устранения галлюцинаций при психозе.

III. Ответить на вопросы.

1. Фармакологическая характеристика отдельных групп снотворных средств.

2. Фармакологические свойства противопаркинсонических средств.

3. Классификация нейролептиков по химической структуре.

4. Врачебная задача.

После проверки тестовых заданий, письменной работы и обсуждения ответов проводится разбор типичных ошибок и вопросов темы, вызывающих затруднения у студентов.

Дается общее заключение по приобретенным знаниям и практическим навыкам по разделу общей фармакологии и препаратов, действующих в области чувствительных нервных окончаний и синапсов.

Тема 18. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ И КАРДИОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологические свойства кардиотонических и кардиостимулирующих средств и принципы лечения сердечной недостаточности.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- причины возникновения и клинические проявления сердечной недостаточности;
- фармакологические свойства кардиотонических и кардиостимулирующих средств, их принципиальное отличие;
- интра- и экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов;
- правила лечения сердечными гликозидами;
- осложнения при лечении сердечными гликозидами, меры помощи.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом вида сердечной недостаточности, абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать и рассчитать дозу препарата с учетом возраста, массы тела, пола, наличия сопутствующей патологии и других особенностей;
- выбрать рациональный путь и скорость введения препарата с учетом степени тяжести патологического процесса;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Широкая распространенность больных с сердечной недостаточностью требует знания особенностей использования сердечных гликозидов и других кардиотонических средств врачами «Скорой помощи», кардиологами, терапевтами и врачами других специальностей.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: адонизид, строфантин, коргликон, дигоксин, дигитоксин, лантозид С (целанид), допамин (дофамин), К-Mg-аспарагинат (панангин), димеркапрол (унитиол), фенитоин (дифенин), эпинефрин (адреналин).

Выписать рецепты по показаниям: при острой сердечной недостаточности, для лечения хронической сердечной недостаточности, при мерцательной аритмии на фоне хронической сердечной недостаточности, при дигиталисных аритмиях, при передозировке сердечных гликозидов, при пароксизмальной желудочковой тахикардии, для предупреждения возможных

осложнений при терапии сердечными гликозидами, при кардиогенном шоке, при остановке сердца.

Вопросы для самоподготовки

1. Виды сердечной недостаточности и механизмы ее развития и компенсации.
2. Классификация и механизмы действия кардиотонических и кардиостимулирующих средств.
3. Общая и сравнительная характеристика кардиотонических и кардиостимулирующих средств.
4. Интра- и экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов.
5. Сравнительная характеристика кардиотонических средств.
6. Выбор средств в зависимости от вида и проявления сердечной недостаточности.
7. Показания и противопоказания к назначению кардиотонических и кардиостимулирующих средств.
8. Правила лечения сердечными гликозидами.
9. Симптомы передозировки сердечными гликозидами и меры помощи.

Содержание занятия

Кардиостимулирующие средства мобилизуют энергетические резервы миокарда за счет возрастания потребления кислорода. Они повышают ударный и минутный объем сердца, мобилизуя аденилатциклазный механизм через стимуляцию β_1 -адренорецепторов – изопrenalин (изадрин), добутамин, допамин, стимуляцию глюкагоновых рецепторов – глюкагон, ингибирование фосфодиэстеразы – аминофиллин (зуфиллин), повышение чувствительности миокарда к ионам Ca^{++} – амринон, милринон, а также путем рефлекторной стимуляции сердечной деятельности и прямого влияния на метаболизм миокарда – никетамид (кордиамин), камфора, сульфокамфокаин. Эти средства используют только для временного восстановления ударного и минутного объема сердца с последующим проведением долгосрочных терапевтических мероприятий.

Кардиотонические средства применяют для усиления сократительной способности миокарда без значительного расходования собственных энергетических запасов при острой и хронической сердечной недостаточности. Основными кардиотоническими средствами являются сердечные гликозиды.

Сердечные гликозиды являются эфирами стероидных агликонов (циклопентанпергидрофенантреновое ядро, к которому присоединено ненасыщенное лактоновое кольцо, а также метильные, гидроксильные и альдегидные группы) с одним или несколькими молекулами сахара. Специфической активностью обладают в основном агликоны, а сахара определяют средство

гликозида к белкам плазмы и миокарда, кумуляцию, всасывание, разрушение и выведение гликозида из организма, а также биологическую активность гликозида в целом.

Фармакологические свойства сердечных гликозидов приведены в табл. 63.

Таблица 63

Классификация и характеристика сердечных гликозидов

Группа препаратов	Путь введения	Связь с белками плазмы	Скорость наступления эффекта	Способность к кумуляции	Путь выведения
Водорастворимые: строфантин, коргликон	Внутривенно	Слабая	Быстродействующие	Слабая	Через почки и желчевыводящие пути
Жирорастворимые: дигитоксин, дигоксин, адонизид, ланатозид С (целанид)	Внутрь, внутривенно	Сильная	Медленнодействующие	Выражена	То же

Основной точкой приложения сердечных гликозидов являются SH-группы Na-K-АТФ-аз миокардиоцитов. Кроме того, они оказывают действие и на АТФ-азы других тканей. В связи с этим в действии сердечных гликозидов выделяют интракардиальные (специфическое действие на миокард) и экстракардиальные эффекты. Интракардиальные эффекты сердечных гликозидов представлены в табл. 64.

На уровне сердца как органа сердечные гликозиды укорачивают систолу, удлиняют диастолу.

Таблица 64

Интракардиальные эффекты сердечных гликозидов и механизм их развития

Эффект	Механизм развития
Положительный инотропный (увеличение силы сокращений миокарда)	Стимуляция Na-Ca-обмена; увеличение выхода Ca^{++} из депо и входа Ca^{++} в клетку; повышение активности миозиновых АТФ-аз
Положительный тонотропный (повышение тонуса сердечной мышцы)	Стимуляция Na-Ca-обмена; увеличение скорости выхода Ca^{++} из депо и входа Ca^{++} в клетку
Отрицательный хронотропный (урежение частоты сердечных сокращений)	Угнетение проводимости; исчезновение патологического рефлекса Бейнбриджа; активация вагусного влияния

Эффект	Механизм развития
Положительный батмотропный (повышение возбудимости)	Накопление Na^+ и Ca^{++} , потеря K^+ и повышение потенциала покоя клетки за счет блокады транспортных Na-K-ATF-az
Отрицательный дромотропный (угнетение проводимости)	Ваготропное действие

Экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов обусловлены улучшением системной гемодинамики, угнетением активности Na-K-ATF-az электровозбудимых клеток различных тканей (повышение возбудимости с последующим истощением), ваготропным действием, а также стероидной структурой (табл. 65).

Таблица 65

Экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов

Эффекты	Механизм развития
Нормализуют АД	Угнетение ATF-az сосудистой стенки, ваготропное действие, повышение МОК
Снижают венозное давление	Усиление работы сердца, улучшение гемодинамики
Улучшают реологические свойства крови	Нормализация гемодинамики
Увеличивают диурез	Снижение реабсорбции ионов за счет угнетения ATF-az , улучшение почечной гемодинамики
Нормализуют функции желудочно-кишечного тракта	Нормализация гемодинамики и уменьшение застойных явлений в брюшной полости
Оказывают седативное действие	Угнетение ATF-az нервных клеток

Основные показания к назначению сердечных гликозидов представлены в табл. 66.

Таблица 66

Показания к назначению сердечных гликозидов

Препараты	Показания к назначению
Строфантин, коргликон, дигоксин в ампулах	Острая сердечная недостаточность
Дигитоксин, дигоксин, лантозид	Хроническая сердечная недостаточность
С (целанид)	
Адонизид	Мерцательная тахикардия

*Основные изменения ЭКГ
при лечении сердечными гликозидами*

Сердечные гликозиды урежают ЧСС, это проявляется удлинением интервала R–R. Замедление атриовентрикулярной проводимости приводит к увеличению интервала P–Q. Укорочение электрической систолы отражается укорочением желудочкового комплекса QRS, также возрастает вольтаж ЭКГ. Влияние на реполяризацию отражается «корытообразным» сегментом ST, степень выраженности которого соответствует интенсивности поражения миокарда в данной проекции.

Малая широта терапевтического действия сердечных гликозидов и высокая их способность к кумуляции обуславливают их токсичность.

Симптомы передозировки сердечными гликозидами

1. **Кардиальный синдром:** нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, бради- и тахикардия, мерцание, трепетание, фибрилляция), на ЭКГ – «корытообразный» сегмент ST; усиление проявлений стенокардии, возврат сердечной недостаточности.

2. **Синдром дисфункции желудочно-кишечного тракта, психоневрологический синдром:** изменения цветоощущения, боль по типу невралгий, микро- или макропсии, депрессия, возбуждение, психоз, диспепсия.

Для предупреждения токсических эффектов необходимо строго соблюдать правила применения сердечных гликозидов:

– первичное лечение сердечными гликозидами проводить в стационаре на фоне препаратов калия и под контролем ЭКГ;

– назначать нагрузочную дозу (НД), которая определяется по исчезновению клинических проявлений сердечной недостаточности, а затем поддерживающую дозу (ПД), необходимую для возмещения суточной потери сердечного гликозида вследствие метаболизма и экскреции.

ПД рассчитывается по формуле:

$$ПД = \frac{НД \cdot K_{эл}}{100},$$

где $K_{эл}$ – коэффициент элиминации (суточная потеря гликозида в %).

Меры помощи при передозировке сердечных гликозидов:

- возмещение потерь калия и магния – панангин, поляризующая смесь;
- донаторы SH-групп – димеркапрол (унитиол);
- борьба с аритмиями: блокаторы Na-каналов – фенитион (дифенин), блокаторы Ca-каналов – верапамил;
- антидигоксиновая сыворотка или Fab-фрагменты антидигоксиновых антител (Digibind);

- хелаторы Ca – Na₂ ЭДТА;
- функциональные антагонисты Ca – магния сульфат;
- адсорбенты – активированный уголь, холестирамин.

Кардиотонические средства негликозидной структуры (амринон, милринон и допамин) обладают положительным инотропным эффектом и применяются в качестве заменителей сердечных гликозидов. Амринон тормозит активность фосфодиэстеразы и накапливает цАМФ, увеличивает медленный входящий кальциевый ток, снижает пред- и постнагрузку; допамин стимулирует дофаминовые (в зависимости от дозы) и β-адренорецепторы в сердце.

При лечении хронической сердечной недостаточности используют лекарственные средства различных фармакологических групп.

Основные лекарственные средства:

- ингибиторы АПФ (каптоприл, рамиприл, эналаприл);
- β-блокаторы (в сочетании с ингибиторами АПФ), метопролол, бисопролол;
- диуретики (спиронолакон);
- сердечные гликозиды (дигоксин);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан).

Вспомогательные лекарственные средства:

- нитраты (изосорбид динитрат);
- антагонисты Ca (амлодипин);
- антиаритмики III класса (амиодарон, соталол);
- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- антикоагулянты непрямого действия (варфарин);
- цитопротекторы – триметазидин (предуктал);
- антигипоксанты (цитофлавин);
- глюкокортикоидные средства (преднизолон).

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Развитие нарушений сердечного ритма при передозировке сердечных гликозидов.

Цель: установить действие строфантина на возбудимость и проводимость миокарда.

Ход опыта: изолированное сердце лягушки зафиксировать в углублении пробкового столика в растворе Рингера. Присоединить к верхушке и основанию сердца электроды электрокардиографа. Добавить строфантин в разведении 1 : 100 000. Наблюдать за изменениями ЭКГ.

Дать объяснение этим явлениям.

Опыт 2. Действие строфантина на сердечный выброс и частоту сердечных сокращений.

Цель: установить влияние строфантина на силу и частоту сердечных сокращений.

Ход опыта: записать сокращения изолированного сердца лягушки. Добавить раствор строфантина (1 : 500 000). Последовательно отмечать влияние препарата на силу и частоту сердечных сокращений.

Объяснить эффекты, вызванные строфантином, и их практическую значимость.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. У больного С., 63 лет, хроническая сердечная недостаточность III стадии. Назначение целанида при достижении дозы насыщения не привело к улучшению состояния больного.

Определить дальнейшую тактику врача по выбору препарата.

Задача 2. У больной П., 52 лет, при лечении хронической сердечной недостаточности дигоксином появились изменение цветоощущения, экстрасистолия. На ЭКГ «корытообразный» сегмент ST.

Назначить необходимую лекарственную помощь.

Тема 19. АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологические свойства антиангинальных и антиаритмических препаратов, принципы лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушений сердечного ритма.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- основные принципы лечения ИБС;
- классификацию и механизм действия антиангинальных средств;
- сравнительную характеристику антиангинальных средств;
- фармакологические свойства нитратов;
- причины нарушений сердечного ритма;
- классификацию и механизм действия антиаритмических средств;
- сравнительную фармакологическую характеристику антиаритмических средств.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор противоишемического и антиаритмического препаратов с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- назначить препараты для лечения ИБС и нарушений сердечного ритма;
- выбрать и рассчитать дозу препарата с учетом возраста, массы тела, пола, наличия сопутствующей патологии и других особенностей;
- выбрать рациональный путь и скорость введения препарата с учетом степени тяжести патологического процесса;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание препаратов данных групп важно кардиологам, терапевтам, врачам «Скорой помощи» для купирования и лечения ИБС, аритмий как наиболее частых причин инвалидности и смертности населения.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: верапамил (финоптин), талинолол, пропранолол (анаприлин), нитроглицерин, изосорбида-5-мононитрат, прокаинамид (новокаинамид), лидокаин (ксикаин), амиодарон, инозин (рибоксин), тромбоАСС, калия хлорид, цитофлавин, триметазидин (предуктал), пропafenон (ритмонорм), atorvastatin.

Выписать рецепты по показаниям: при наджелудочковой тахикардии, при экстрасистолии, при желудочковой тахикардии, при АВ-блокаде, для лечения ИБС, для купирования приступа стенокардии, для профилактики

фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда, при ИБС кардиоцитопротектор, при высоком уровне холестерина, антиагрегант при ИБС.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация антиангинальных средств.
2. Возможные механизмы действия антиангинальных средств.
3. Сравнительная характеристика антиангинальных средств.
4. Особенности выбора антиангинальных препаратов.
5. Препараты для лечения инфаркта миокарда.
6. Виды нарушений сердечного ритма и механизмы их развития.
7. Классификация антиаритмических средств.
8. Механизмы действия антиаритмических средств.
9. Сравнительная характеристика антиаритмических средств.
10. Выбор антиаритмического средства в зависимости от вида нарушений сердечного ритма.

Содержание занятия

Антиангинальные средства. ИБС обусловлена несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и возможностями кровоснабжения его отдельных областей.

Антиангинальные средства применяются для купирования приступа стенокардии и лечения различных клинических форм ИБС. Они классифицируются с учетом этиологических и патогенетических механизмов развития ИБС (табл. 67).

Таблица 67

Классификация антиангинальных средств по механизму действия

Механизм	Группа	Препараты
Лекарства, снижающие работу и сократимость миокарда	β -Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью Блокаторы Ca^{++} -каналов	Пиндолол, ацебуталол Дилтиазем, карсил, верапамил (изоптин)
Лекарства, снижающие преднагрузку – венозные вазодилататоры	Нитраты	Нитроглицерин, нитронг, тринитролонг, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, молсидомин (корватон)
Лекарства, снижающие постнагрузку – артериальные вазодилататоры, уменьшают сопротивление выбросу крови	α -Адреноблокаторы, блокаторы Ca^{++} -каналов, диуретики, ингибиторы АПФ, ингибиторы фосфодиэстеразы	Празозин, теразозин, амлодипин, дилтиазем, форидон, гидрохлоротиазид, каптоприл, папаверин, аминофиллин, дибазол, апрессин, дротаверин (но-шпа)

Механизм	Группа	Препараты
Лекарства, улучшающие метаболизм миокарда	Антигипоксанты, антиоксиданты, цитопротекторы, анаболизанты, антикоагулянты, антиагреганты	Пирацетам (ноотропил), цитофлавин, метадоксил, актовегин, витамин А, токоферола ацетат, триметазидин, мельдоний (кардионат), инозин, ретаболил, калия оротат, гепарин, фраксипарин, варфарин, ривароксбан, дипиридамол, ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел (плавикс), абциксимаб
Лекарства, повышающие доставку кислорода – коронаролитики	Нитраты, блокаторы Ca^{++} -каналов, ингибиторы АПФ, аденозинометики	Нитроглицерин и другие нитраты, никардипин, дилтиазем (корзил), каптоприл, эналаприл, дипиридамол, папаверин, аминофиллин
Антигиперлипидемические средства	Секвестранты желчных кислот, статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), дериваты фиброевой кислоты, препараты никотиновой кислоты	Холестирамин (колестипол), ловастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, клофибрат, безафибрат, ниацин, пробукол

Наиболее широкое распространение в лечении ИБС занимают нитраты, основные механизмы действия которых представлены в табл. 68.

Таблица 68

Основные механизмы действия нитратов

Точка приложения	Эффекты
Периферические сосуды	Снижение преднагрузки (дилатация вен); уменьшение постнагрузки (дилатация артериол); снижение систолического АД
Коронарные сосуды	Расширение коронарных сосудов и развитие коллатерального кровотока
Сердце	Уменьшение нагрузки на миокард и потребности в O_2 , увеличение доставки O_2

В настоящее время для лечения ИБС и нарушений сердечного ритма широкое распространение получили антагонисты кальция и β -адреноблокаторы. Антагонисты кальция используются в зависимости от исходной гемодинамики и применяются с целью уменьшения постнагрузки (никардипин, дилтиазем), снижения работы сердца (верапамил), улучшения перфузии миокарда (дилтиазем, никардипин), как антиаритмические средства (верапамил).

β -Адреноблокаторы уменьшают ЧСС, сократимость миокарда, сердечный выброс и тем самым потребление миокардом кислорода. Коронарный кровоток в покое снижается вследствие уменьшения работы сердца. Применение неселективных β -адреноблокаторов может вызвать ухудшение коронарного кровотока, поэтому лучше использовать препараты с внутренней симпатомиметической активностью (талинолол, окспренолол).

Антигипоксанты – группа лекарственных средств, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии (кислородной недостаточности). Применяются в терапии гипоксий различных этиологий (ишемия, инфаркты, инсульты и др.).

Классификация антигипоксантов

1. Препараты с поливалентным действием: гутимин, амтизол.
2. Ингибиторы окисления жирных кислот: триметазидин (предуктал, тридуктан), ранолазин (ранекса), мельдоний (милдронат), пергексиллин, этомоксир, карнитин (карнитен).
3. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства:
 - сукцинатсодержащие средства: цитофлавин, реамберин, мексидол (мексикор), этилметилгидроксипиридина на сукцинат (мексиприл);
 - сукцинатобразующие средства: полиоксифумарин, мафусол, конфумин;
4. Естественные компоненты дыхательной цепи: цитохром С (цито-мак), убихинон (убинон), идебенон (нобен), энергостим.
5. Искусственные редокс-системы: олифен (гипоксен).
6. Макроэргические соединения: креатинфосфат (неотон).

Анаболические средства. *Гормональные:* ретаболил, метандростенолон, нандролон фенилпропионат – увеличивают содержание гликогена, креатинина и АТФ, повышают внутриклеточное содержание калия; *негормональные:* калия оротат – исходный продукт для синтеза нуклеиновых кислот, инозин – активизирует ферменты цикла Кребса, аспарагинаты K^+ и Mg^+ (аспаркам).

Для купирования приступов стенокардии используют нитроглицерин, молсидомин, при стенокардии Принцметала (ангиоспастическая форма) – нитроглицерин, дилтиазем. Остальные препараты применяются для лечения ИБС.

Терапия инфаркта миокарда включает:

- 1) купирование болевого приступа (наркотические анальгетики, нейролептанальгезия, закись азота);
- 2) лизис тромба (тромболитики – альтеплаза, стрептокиназа);
- 3) профилактика дальнейшего тромбообразования (гепарин, варфарин);
- 4) ограничение размера очага инфаркта миокарда (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты);

5) устранение аритмий (лидокаин, поляризующая смесь).

Антиаритмические средства. Нарушение сердечного ритма – это изменение ритмической деятельности сердца (источника ритма, частоты, регулярности), сопровождающееся нарушением насосной функции.

Основные виды нарушений сердечного ритма: тахикардии, блокады, экстрасистолы, брадикардии.

Патогенетическая классификация аритмий.

I. Аритмии вследствие нарушения автоматизма, связанные с:

- повышением автоматизма (синусовая тахикардия, экстрасистолия, эктопические тахикардии), снижение автоматизма (слабость синусового узла, синусовая брадикардия, асистолия предсердий, асистолия желудочков);

- снижением активности синусового узла, связанным с гипоксией и нарушением метаболизма;

- появлением эктопических очагов в любом отделе миокарда (гипоксия с нарушением деполяризации);

- наличием аномальных путей проведения;

- рециркуляцией импульса по типу re-entry (наличие участка замедления проведения и наличие участка повышенной возбудимости);

- электролитными нарушениями (гипокалиемия, гиперкальциемия);

- нарушением продукции биологически активных веществ (стресс);

- нарушением чувствительности рецепторов к биологически активным веществам (тиреотоксикоз).

II. Аритмии вследствие нарушения проводимости (гибель волокон, истощение клеток волокон): синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокады, блокады ножек пучка Гиса.

Классификация средств терапии тахиаритмий (тахикардии, экстрасистолы) и их фармакологические свойства представлены в табл. 69.

Таблица 69

Антиаритмические средства

Группа	Механизм действия на ионные токи	Эффект
I. Мембраностабилизаторы (блокаторы натриевых каналов) IA: прокаинамид (новокаинамид), дизопирамид (ритмилен, норпэйс), аймалин (гилуритмал), проаймалин (нео-гилуритмал)	Блокируют быстрые натриевые каналы Уменьшают проницаемость для натрия в фазу быстрой деполяризации	Уменьшают максимальную скорость деполяризации (умеренное замедление проведения) и увеличивают продолжительность ПД, удлиняют эффективный рефрактерный период

Группа	Механизм действия на ионные токи	Эффект
<p>IB: лидокаин (ксилокаин, кси-каин, лигнон), тримекаин, мексилетин (мекситил, катен), токаинид, фенитоин (дифенин)</p> <p>IC: флекаинид, этализин, мо-рацизин (этмозин), аллапинин, пропафенон (ритмонорм)</p>	<p>Увеличивают прони-цаемость для калия в фазу поздней реполя-ризации</p> <p>Выраженно угнетают вход натрия в фазу быстрой деполяриза-ции</p>	<p>Укорачивают ПД, реполя-ризацию и эффективный рефрактерный период</p> <p>Уменьшают максимальную скорость деполяризации (выраженное замедление проведения) и минимально удлиняют ПД</p>
<p>II. β-Адреноблокаторы</p> <p>β_1-Кардиоселективные: мето-пролол (беталок, спесикор, ва-зокардин), эсмолол, атенолол (тенормин), ацебуталол, бисо-пролол, небиволол</p> <p>β_1, β_2-Неселективные: карве-дилол, пиндолол, пропранолол (анаприлин, обзидан), тимолол</p>	<p>Блокируют β-адрено-рецепторы</p> <p>Уменьшают прони-цаемость для натрия и кальция</p>	<p>Замедляют фазы деполяри-зации и реполяризации</p>
<p>III. Блокаторы калиевых каналов</p> <p>Амиодарон (кордарон), сота-лол, бретилий, ибутилид</p>	<p>Тормозят реполяри-зацию</p> <p>Также уменьшают проницаемость для натрия и кальция. Амиодарон блокирует адренорецепторы</p>	<p>Увеличивают продолжи-тельность потенциала дей-ствия, удлиняют рефрак-терный период</p>
<p>IV. Антагонисты кальция</p> <p>Верапамил (изоптин, финоп-тин, лекоптин, верапабене), дилтиазем (дилзем, кардил), бепридил (кордиум), галлопа-мил (прокорум)</p>	<p>Блокируют медленные кальциевые каналы</p> <p>Уменьшают вход кальция в фазу депо-ляризации в клетках медленного ответа</p>	<p>Увеличивают рефрактер-ный период</p>

Общие принципы антиаритмической терапии:

- устранение локального нарушения обмена электролитов (мембраноста-билизаторы, антагонисты кальция);
- восполнение дефицита калия (калия хлорид);
- устранение гиперреактивности симпатико-адреналовой системы (β -адреноблокаторы, антитиреоидные средства);
- борьба с острым и хроническим кислородным голоданием (антигипок-санта, антиагреганты, антиангинальные средства);

– борьба с воспалением и отеком (глюкокортикоиды).

Выбор антиаритмического средства зависит от характера аритмии (табл. 70).

Таблица 70

Влияние антиаритмического препарата на электрофизиологические показатели

Характер аритмии	Влияние на электрофизиологический механизм	Препараты выбора
Синусовая тахикардия	Уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	β-Адреноблокаторы, блокаторы Na-каналов
Предсердная тахикардия, желудочковая экстрасистолия	Гиперполяризация, уменьшение спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4	Блокаторы Na- или Ca-каналов
Желудочковая тахикардия	Укорочение продолжительности потенциала действия, подавление ранних постдеполяризаций	Холинолитики, блокаторы Ca-каналов, β-адреноблокаторы, магния сульфат
Аритмии при интоксикации гликозидами	Уменьшение перегрузки Ca Подавление задержанной постдеполяризации	Блокаторы Ca-каналов Блокаторы Na-каналов
Трепетание предсердий (микро-re-entry)	Подавление проводимости и возбудимости	Блокаторы Na-каналов

Брадиаритмии (брадикардии, блокады) устраняются применением брадиантиаритмических средств: М-холинолитиков – атропин, метациний, β-адреномиметиков – орциприналин, добутамин; стимуляторами рецепторов глюкагона – глюкагон.

Побочные эффекты антиаритмических средств представлены в табл. 71.

Таблица 71

Побочные эффекты антиаритмических средств

Препарат	Побочные эффекты
Прокаинамид	Анафилактический шок, внутрижелудочковые блокады, снижение АД, тошнота и рвота, синдром по типу системной красной волчанки
Лидокаин	Головокружение, гипотония, нарушение проводимости, ригидность затылочных мышц, судороги
Пропранолол	Бронхоспазм, брадикардия, нарушение проводимости, гипотония
Верапамил	Нарушение проводимости, кратковременная гипотония, полиневриты
Амиодарон	Тошнота, головокружение, брадикардия, нарушение зрения, катаракта, гипотиреоз, нарушение окраски кожи

Препарат	Побочные эффекты
Орнид Аймалин	Гипотония Нарушение проводимости

Нередко наблюдается аритмогенный эффект у пропранолола, метопролола, апринидина, мексилетина, пиндолола, морацизина (этмозина), обусловленный неправильным подбором доз и выбором препарата.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Действие финоптина на атриовентрикулярную проводимость.

Цель: показать влияние финоптина на атриовентрикулярную проводимость.

Ход опыта: у крысы снять ЭКГ, оценить интервал P–Q. Ввести финоптин в дозе 0,5 мг/кг под контролем ЭКГ. Оценить интервал P–Q.

Сделать вывод о практическом использовании вещества в клинике.

Опыт 2. Антифибрилляторный эффект лидокаина.

Цель: установить противофибрилляторное действие лидокаина.

Ход опыта: зафиксировать двух наркотизированных крыс на столике. Присоединить электроды электрокардиографа. Опытной крысе ввести внутривенно лидокаин (5 мг/кг), контрольной – изотонический раствор в равном объеме. Через 5 мин обеим крысам ввести внутривенно хлористый кальций в дозе 300 мг/кг. Наблюдать изменения на ЭКГ.

Объяснить влияние лидокаина на характер сердечного ритма и практическую значимость препарата.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больному Р., 48 лет, с ИБС, впервые возникшей стенокардией был назначен нитросорбид. После приема таблетки нитросорбида пациент отметил головокружение, головную боль.

Объяснить механизм побочных эффектов. Определить дальнейшую тактику врача.

Задача 2. У пациента Д., 53 лет, с инфарктом миокарда после проведения тромболитической терапии развились нарушения сердечного ритма в виде желудочковой тахикардии, на ЭКГ отмечается подъем интервала S–T, более выраженный, чем до тромболитической терапии.

Дать объяснение наблюдаемым осложнениям. Определить дальнейшую тактику врача.

Тема 20. ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС СОСУДОВ

Цель занятия: изучить возможности фармакологической коррекции уровня артериального давления и патологии регионарного кровотока.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологические механизмы регуляции тонуса сосудов;
- возможные пути воздействия и конкретные механизмы действия лекарственных веществ, влияющих на тонус сосудов;
- сравнительную характеристику и фармакологические свойства гипертензивных и антигипертензивных препаратов, средств коррекции нарушений регионарного кровотока.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор лекарственных средств, влияющих на тонус сосудов, с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать (рассчитать) дозу и путь введения препарата с учетом характера патологического процесса, возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание препаратов данной группы позволит выбрать лекарственные средства для лечения различных стадий гипертонической болезни, купирования гипертонического криза и острой сосудистой недостаточности и лечения хронического гипотонического состояния, устранения нарушений мозгового и периферического кровотока.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: фенилефрин (мезатон), ангиотензинамид, допамин (дофамин), празозин, пропранолол (анаприлин), магния сульфат, дихлортиазид (гипотиазид), аминофиллин (эуфиллин), нифедипин (коринфар), циннаризин (стугерон), эналаприл (эднит, рениприл), пентоксифиллин (трентал), ксантинола никотинат (теоникол), винпоцетин (кавинтон), валсартан (диован).

Выписать рецепты по показаниям: при гипертоническом кризе, гипертонической болезни из группы ингибиторов АПФ, комбинированный препарат при гипертонической болезни, больному гипертонической болезнью и стенокардией, больному с транзиторным нарушением церебрального кровообращения, при коллапсе, вызванном передозировкой постсинаптических α -адренолитиков, для нормализации АД на фоне травматического шока, гипотензивное средство из группы α_1 -адреноблокаторов.

Вопросы для самоподготовки

1. Физиологические особенности регуляции тонуса сосудов.
2. Классификация лекарственных средств для лечения патологии сосудистого тонуса (по точкам приложения).
3. Фармакологическая характеристика препаратов для лечения гипертонической болезни.
4. Выбор препарата при различных формах и стадиях гипертонической болезни.
5. Характеристика препаратов, повышающих тонус сосудов.
6. Средства для лечения гипертонического криза и острой гипотонии.
7. Препараты для лечения нарушений мозгового кровотока.
8. Препараты для устранения спазма периферических сосудов.

Содержание занятия

Вещества, влияющие на тонус сосудов, составляют две группы: изменяющие системное артериальное давление и влияющие преимущественно на регионарный кровоток сердца, мозга, конечностей.

Средства, влияющие на сосудистый тонус, периферическую гемодинамику и уровень АД, делятся на две подгруппы: повышающие и снижающие тонус сосудов. Лекарственные средства, снижающие тонус сосудов (антигипертензивные средства), обладают различными патогенетическими механизмами действия.

Классификация антигипертензивных средств

I. Вещества преимущественно центрального действия:

– *анксиолитики (транквилизаторы)* – феназепам, диазепам (сибазон, седуксен);

– *центральные стимуляторы α_2 -адренорецепторов* – клонидин (клофелин, гемитон), метилдофа (альдомет, допегит), гуанфацин (эстулик);

– *агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов* – моксонидин (физиотенз), рилменидин (альбарел);

– магния сульфат.

II. Вещества, уменьшающие уровень симпатической иннервации:

– *ганглиоблокаторы* – азаметоний (пентамин), бензогексоний;

– *симпатолитики* – резерпин, гуанетидин (октадин);

– *α -блокаторы* – празозин (α_1); фентоламин, пророксан (пирроксан) (α_1 , α_2);

– *β -блокаторы:*

а) неселективные – пропранолол (анаприлин, обзидан), надолол (коргард);

б) селективные – метопролол (эгилок, вазокардин), атенолол;

– α -, β -адреноблокаторы – лабеталол (трандат), карведилол (кредекс).

III. Периферические вазодилататоры:

– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – каптоприл (капотен), эналаприл (энап, ренитек), пириндоприл (престариум);

– блокаторы ангиотензиновых рецепторов – лозартан (козаар), ирбесартан (апровель), эпросартан (теветен), валсартан (диован);

– ингибиторы вазопептида;

– омапатрилат;

– артериовенозные – гидралазин (апрессин), натрия нитропруссид (наипрус);

– антагонисты Ca^{++} – нифедипин (коринфар), дилтиазем (кардил), исрадипин, фелодипин;

– активаторы калиевых каналов – миноксидил (прексидил), diaзоксид (эудермин, гиперстат);

– миотропные спазмолитики – бендазол (дибазол), папаверин, магния сульфат.

IV. Мочегонные средства (салуретики):

– тиазидные и тиазидоподобные салуретики: гидрохлортиазид (дихлотиазид), бринальдикс (клопамид), индапамид (арифон);

– К-сберегающие диуретики – триамтерен, амилорид.

V. Комбинированные средства: адельфан, трирезид, кристепин, нолипрел, экватор и др.

Общим механизмом гипотензивного действия многих препаратов является устранение эффектов избытка катехоламинов.

Основные механизмы действия антигипертензивных средств



Условные обозначения. A_1 , A_2 – ангиотензинамины; ОПС – общее периферическое сопротивление; МОС – минутный объем сердца; ОЦК – объем циркулирующей крови; × – место угнетающего действия.

Наиболее широко при лечении артериальной гипертензии используются ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы.

Ингибиторы АПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иАПФ) – группа природных и синтетических химических соединений, применяющихся для лечения и профилактики сердечной (обычно в дозах, не снижающих артериальное давление) и почечной недостаточности, для снижения артериального давления.

Ингибиторы АПФ снижают давление за счет снижения общего периферического сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений изменяются не сильно. Эти препараты не вызывают рефлекторной тахикардии, характерной для прямых вазодилататоров.

Ингибиторы АПФ уменьшают протеинурию, поэтому особенно важны для терапии пациентов с хроническими болезнями почек. Этот эффект также важен у пациентов с диагнозом «сахарный диабет», поэтому данные препараты имеют статус препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии у пациентов с диабетом. Эти эффекты, по-видимому, связаны с улучшением ренальной гемодинамики, снижением резистентности эфферентных артериол, что снижает давление в капиллярах клубочков. Также эти препараты снижают смертность от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ хорошо переносятся.

Возможные побочные эффекты: гипотония, сухой кашель, гиперкалиемия, острая почечная недостаточность (у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий), высыпания, дизгезия, ангиоотек, нейтропения, гепатотоксичность, снижение либидо.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II, или блокаторы AT_1 -рецепторов, – одна из новых групп антигипертензивных средств. Физиологические эффекты ангиотензина II, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. К настоящему времени установлено существование нескольких подтипов ангиотензиновых рецепторов: AT_1 , AT_2 , AT_3 , AT_4 и др. AT_1 -рецепторы локализуются в различных органах и тканях, преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга. При артериальной гипертензии на фоне чрезмерной активации РААС опосредуемые AT_1 -рецепторами эффекты ангиотензина II прямо или косвенно способствуют повышению АД (\uparrow ОПСС, \uparrow ОЦК). Кроме того, стимуляция этих рецепторов сопровождается повреждающим действием ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему, включая развитие гипертрофии миокарда, утолщение стенок артерий и др. В настоящее время в лечебной практике применяются несколько селективных AT_1 -блокаторов – валсартан (диован), ирбесартан (апровель), кандесартан

(атаканд), лозартан, телмисартан (микардис), эпросартан (теветен), олмесартан, золарсартан, тазосартан.

Фармакологическое действие средств этой группы обусловлено устранением сердечно-сосудистых эффектов ангиотензина II, в том числе вазопресорного. Длительный прием этих лекарственных средств приводит к ослаблению пролиферативных эффектов ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток, фибробластов, уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов и др.

По наличию фармакологической активности блокаторы АТ₁-рецепторов делят на активные лекарственные средства и пролекарства. Так, валсартан (диован), ирбесартан (апровель), телмисартан (микардис), эпросартан (теветен) сами обладают фармакологической активностью, тогда как кандесартан, цилексетил становятся активными лишь после метаболических превращений в печени.

Возможные побочные эффекты: головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, тревожность, артериальная гипотензия, нарушение функции почек, аллергические реакции, кашель, гиперкалиемия.

Антагонисты кальция. Их достоинством является наличие дополнительных лечебных свойств (антиагрегантный и антисклеротический эффекты).

Механизм лечебного действия антагонистов кальция связан с блокадой поступления ионов кальция в клетку и снижением механического напряжения клетки. Однако препараты отличаются тропизмом к гладкомышечным элементам и имеют различные показания (табл. 72).

Таблица 72

Сравнительная характеристика антагонистов кальция

Препарат	Преимущественно влияют на	Показания	Редкие осложнения
Нифедипин, нимодипин, амлодипин, лерканидипин, фелодипин	Артерии	Гипертония	Тахикардия, отеки голени, синдром «обкрадывания» при ИБС (нифедипин)
Верапамил (финоптин, изоптин), галлопамил (прокорум), тиапамил	Миокард	Аритмии, стенокардия, гипертония	Брадикардия, АВ-блокада
Дилтиазем	Коронарные артерии, миокард	Стенокардия, гипертония	Головная боль, головокружение, покраснение кожи

β-Адреноблокаторы применяются при гиперкинетическом типе гипертонической болезни (повышение частоты и силы сердечных сокращений) при наличии сопутствующей стенокардии или тахикардии.

Отличительные свойства β -адреноблокаторов различных групп определяют показания к их использованию (табл. 73).

Таблица 73

Сравнительная характеристика β -адреноблокаторов

Группа	Препарат	Отличительные свойства	Показания
<i>Кардиоселективные препараты (β_1)</i>			
Без собственной симпатомиметической активности	Атенолол, метопролол, эсмолол, талинолол (корданум), метапролол	Снижают работу сердца	Стенокардия, тиреотоксикоз, гипертония, аритмии
с собственной симпатомиметической активностью	Ацебутолол, практолол		ИБС, аритмии
с вазодилатирующими свойствами	Целипролол		ИБС
<i>Некардиоселективные препараты (β_1 и β_2)</i>			
Без собственной симпатомиметической активности	Пропранолол, тимолол, надолол, соталонол	Снижают работу сердца и активность ренин-ангиотензиновой системы	Гипертония с высоким уровнем ренина, стенокардия, тиреотоксикоз
с собственной симпатомиметической активностью	Окспренолол, пиндолол, алпренолол, пенбутолол		Гипертония и ИБС
с вазодилатирующими свойствами	Карведилол, картеолол	Снижают проницаемость для натрия	Гипертония и ИБС
с мембраностабилизирующим действием	Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал), окспренолол (тразикор), пиндолол (вискен)		Гипертония с тахиаритмией

Выбор гипотензивного средства определяется их особыми свойствами: влиянием на сердечный выброс, состоянием периферического сопротивления, уровнем ренина в плазме, объемом внеклеточной жидкости.

Тактика терапии артериальной гипертензии зависит от уровня АД, длительности заболевания, причины гипертензии, наличия сопутствующих заболеваний.

При умеренном повышении АД рекомендуется ступенеобразный подбор гипотензивных средств (табл. 74).

Последовательность лечения артериальной гипертонии

Последовательность лечения	Принцип терапии	Лечебные мероприятия
I ступень	Немедикаментозное лечение	Диета с ограничением соли, снижение массы тела
II ступень	Монотерапия	Диуретики или β -блокаторы, антагонисты кальция или ингибиторы АПФ
III ступень	Два препарата из 2 групп	Диуретики + вазодилататоры; диуретики + антагонисты Ca ; β -адреноблокаторы + диуретики; β -адреноблокаторы + ингибиторы АПФ
IV ступень	Три препарата из 3 групп	Диуретики + антагонисты кальция + β -адреноблокаторы

Терапия гипертензивных состояний, особенно II и III стадии, должна быть комплексной. Могут быть использованы комбинированные препараты: триампур (триамтерен + дихлотиазид); кристепин (бринальдикс + резерпин); адельфин-эзидрекс К, трирезид К (резерпин + дигидролазин + гидрохлортиазид + калия хлорид) и др.

При выборе лекарственных препаратов антигипертензивного действия следует учитывать их достоинства, возможные побочные эффекты и осложнения (табл. 75, 76).

Некоторые свойства гипотензивных средств

Свойство	Препараты
Ортостатический коллапс	Ганглиоблокаторы, празозин
Синдром отмены	Клонидин (клофелин), метилдофа
Обратный эффект при первом введении	Резерпин, гуанетидин (октадин), клонидин, α -блокаторы
Толерантность при курсовом назначении	Триампур, метилдофа, резерпин, гуанетидин (октадин)
Отсутствие психоседативного действия	Пропранолол (анаприлин), триампур, антагонисты кальция

Средства коррекции гипертонического криза. Быстрое повышение диастолического давления создает угрозу развития энцефалопатии, инсульта и требует безотлагательного терапевтического вмешательства. При гипертоническом кризе используют клонидин, нитропруссид натрия, магния сульфат, пентамин, фентоламин, нифедипин, фуросемид, дибазол.

**Осложнения при лечении
гипотензивными средствами**

Препарат	Осложнения			
	Сердце, гемодинамика	Бронхи	Желудочно-кишечный тракт	Прочие
Пропранолол	Сердечная недостаточность, АВ-блокада, спазм периферических сосудов	Бронхоспазм	Повышение секреции HCl и перистальтики	Гипогликемия
Гуанетидин	Брадикардия	—	Повышение секреции желез, диарея	Сонливость
Метилдофа	—	—	Сухость во рту, периодические отеки голени	Аутоиммунная гемолитическая анемия
Резерпин	Брадикардия	Бронхоспазм	Ульцерогенный эффект	Паркинсонизм, депрессии
Верапамил	Сердечная недостаточность, АВ-блокада	—	Запоры	Полиневриты, отек лодыжек
Нифедипин	Тахикардия	—	Запоры	—
Каптоприл	—	Бронхоспазм	—	Головокружения, головная боль, сухой кашель, гиперкалиемия, аллергические реакции
Пентамин	Ортостатическая тахикардия	—	Запоры	Нарушение зрения
Гидралазин	Тахикардия	—	—	Головная боль, гепатотоксический эффект
Празозин	Ортостатическая гипотония	—	Сухость во рту, диспепсические явления	Раздражительность

При гипотонических состояниях применяются препараты различных групп (табл. 77).

Фармакологические свойства веществ, повышающих тонус сосудов, представлены в других разделах.

Отличительные свойства препаратов, повышающих тонус сосудов, определяют область их использования (табл. 78).

Классификация веществ, повышающих тонус сосудов

Группа	Препараты
Адреномиметики: прямые	Фенилэфрин (мезатон), этафедрин (фетанол), норэпинефрин (норадреналина гидротартрат)
непрямые	Эфедрин
Дофаминомиметики (в ↑ дозах)	Допамин (дофамин)
Аналептики	Никетамид (кордиамин), камфора, сульфокамфокаин, кофеин-бензоат натрия
Общетонизирующие средства	Пантокрин, настойка женьшеня, настойка элеутерококка
Гормональные и гормонодобные средства	Ангиотензинамид, преднизолон

Сравнительная характеристика веществ, повышающих тонус сосудов

Препарат	Особенности	Показания
Фенилэфрин	Повышение АД, увеличение нагрузки на сердце, опасность инфаркта	Острая артериальная гипотония, коллапс
Норэпинефрин	Кратковременный эффект, возможное кардиостимулирующее действие	Каллапс
Допамин	Улучшает гемодинамику почек, сердца, мозга, легких; увеличивает сердечный выброс	Кардиогенный, травматический шок и др. с централизацией кровообращения
Никетамид	Эффект средней силы, отсутствует прямое влияние на сердце	Острая гипотония, гипотонические состояния
Ангиотензин-амид	В 10 раз сильнее норэпинефрина, не влияет на коронарный кровоток; кратковременный эффект, вызывает сужение сосудов внутренних органов	Острая гипотония, коллапс, травматический шок
Пантокрин	Отсутствие осложнений, эффект через 1–2 нед	Астения, гипотоническая болезнь I стадии

Препараты, влияющие на регионарный кровоток, подразделяются на группы: антиангинальные, улучшающие мозговой кровоток и устраняющие спазм периферических сосудов.

Вещества, влияющие на мозговое кровообращение, используют при остром нарушении мозгового кровообращения – аминофиллин (эуфиллин), пентоксифиллин (трентал), фуросемид, маннитол и транзиторном нарушении – циннаризин (стугерон), ницерголин (сермион), винпоцетин (девинкан, кавинтон), пикамилон, кортексин.

При нарушении мозгового кровообращения, кроме средств сосудистого действия, применяются препараты:

- улучшающие энергетические процессы в мозге – пирацетам, гопантеновая кислота (пантогам), гамма-аминомасляная кислота (аминалон);
- улучшающие реологические свойства крови – пентоксифиллин (трентал), ксантинола никотинат, дипиридамол;
- антиатеросклеротические средства – никотиновая кислота, липостабил, холестерамин, цетамифен, клофибрат, ловастатин и др.

При лечении нарушений мозгового кровообращения в схему лечения включают нейротицитопротекторы, которые классифицируются по следующим группам:

- сукцинаты, усиливающие производительность гликолиза – сукцината-содержащие и сукцинатообразующие вещества (реамберин, цитофлавин, мексидол, мафусол, натрия оксибутират);
- препараты других групп, усиливающие производительность гликолиза (гутамина, амтизол, изотиобарбамин);
- стимуляторы гликолиза и котрансмиссии (актовегин, церебролизин);
- вещества, действующие на холинергические системы головного мозга, и холинотропные вещества, действующие на липидергические системы биологических мембран (глиатилин, цитиколин, галантамин);
- пептидергические средства (семакс, церебролизин, кортексин, актовегин);
- вещества, протезирующие редокс-системы и нативные комплексы дыхательной цепи (олифен, цитохром С, убихинон, идебенон);
- вещества, протезирующие макроэргические компоненты клеток (креатинфосфат, АТФ);
- ингибиторы окисления жирных кислот, стимулирующие гликолиз косвенным путем (триметазидин, этомоксир, пергексиллин, ранолазин, левокарнитин, милдронат).

Для устранения спазма периферических сосудов используют средства, представленные в табл. 79.

Таблица 79

**Классификация веществ,
расширяющих периферические сосуды**

Группа	Препараты
Блокаторы α -адренорецепторов	Фентоламин, троподифен (тропафен), дигидроэрготамин, бутироксан
Антагонисты кальция	Нифедипин, нимодипин
Ганглиоблокаторы	Азаметоний (пентамин), трепирий (гигроний)
Миотропные средства	Папаверин, бендазол (дибазол)

При спазме периферических сосудов помимо сосудорасширяющих средств применяются препараты с другими свойствами:

- ангиопротекторы (средства, уплотняющие сосудистую стенку) – анавенол, пармидин, троксевазин;

- средства, улучшающие реологические свойства крови, – пентоксифиллин (трентал), ксантинола никотинат, дипиридамола;

- антиатеросклеротические средства – никотиновая кислота, липостабил, цетамифен;

- средства, улучшающие трофику сосудистой стенки – токоферола ацетат, пентоксифиллин (трентал), никотиновая кислота и др.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт. Влияние папаверина на просвет сосудов.

Цель: используя метод перфузии сосудов изолированных органов, показать способность папаверина снижать тонус за счет прямого действия на гладкомышечные элементы сосуда.

Ход опыта: приготовить препарат перфузированной аорты лягушки. Промыть сосуд раствором Рингера. В течение 5 мин производить подсчет капель жидкости за каждую минуту. Затем в резиновую трубку иглой ввести 1 мл 0,02% раствора папаверина. Произвести ежеминутный подсчет капель в течение 20 мин.

Сделать вывод о характере влияния папаверина на просвет сосудов.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больной С., 59 лет, поступил в больницу с жалобами на головную боль, головокружение, боль в затылке, тошноту, неустойчивость походки, АД 200/140 мм рт. ст. Из анамнеза известно, что больной получал клофелин по 1 таблетке 3 раза в день, однако накануне он забыл принять препарат.

Объяснить причину ухудшения состояния. Назначить препарат для выведения больного из этого состояния.

Задача 2. Больному К., 47 лет, в хирургическом отделении при местном обезболивании выполнена операция грыжесечения. Вскоре после операции он встал с постели, потерял сознание и упал.

Объяснить причину острой гипотонии. Назначить препарат для восстановления АД до нормы.

Задача 3. Больная С., 73 лет, жалуется на частые головокружения и шаткую походку, мелькание точек перед глазами. Поставлен диагноз «преходящее нарушение мозгового кровообращения».

Назначить лечение.

Тема 21. ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНЫЙ, ИОННЫЙ И КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЙ БАЛАНС

Цель занятия: изучить возможности фармакологической коррекции водно-солевого, кислотно-основного и ионного балансов.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- основные механизмы регуляции водного, ионного и кислотно-основного обменов;
- классификации и механизмы действия диуретиков;
- показания к применению диуретиков;
- роль ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} в физиологических процессах организма, препараты, их содержащие, показания к применению;
- понятие о буферных системах крови и клинические проявления нарушений кислотно-основного баланса;
- фармакологическую коррекцию метаболических и дыхательных нарушений кислотно-основного баланса;
- препараты для коррекции гипо-, дегидратаций и гипергидратаций.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать путь введения и рассчитать дозу препарата с учетом характера патологического процесса, возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание препаратов данной группы необходимо врачу для успешного лечения отеков различного генеза, нарушений ионного обмена, ацидоза и алкалоза, дегидратаций и гипергидратаций в терапевтической практике и в условиях ургентной помощи.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: фуросемид, маннитол (маннит), ацетазоламид (диакарб), гидрохлортиазид (дихлотиазид), спиронолактон (верошпирон), триамтерен, калия хлорид, панангин, кальция хлорид, магния сульфат, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, трометамол (трисамин).

Выписать рецепты по показаниям: больному с тяжелыми циркуляторными отеками, при отеке мозга, при отеках сердечного происхождения (не вызывающий гипокалиемии), для лечения артериальной гипертензии, при гиперальдостеронизме, при отравлении для форсированного диуреза,

при глаукоме из группы мочегонных средств, при некомпенсированном ацидозе, аллергических реакциях, передозировке сердечными гликозидами, гипохлоремии, метаболическом алалозе.

Вопросы для самоподготовки

1. Основные механизмы регуляции водно-солевого и кислотно-основного обменов.
2. Физиологическая роль ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .
3. Классификация диуретиков по механизму действия, силе эффекта по отношению к ионам K^+ и сдвигу рН крови.
4. Основные механизмы действия диуретиков.
5. Сравнительная фармакологическая характеристика диуретиков различных групп.
6. Показания к применению и возможные осложнения диуретиков.
7. Препараты, содержащие ионы K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Показания к их применению.
8. Препараты для коррекции кислотно-основного равновесия.
9. Фармакологическая коррекция дегидратаций и гипергидратаций.

Содержание занятия

Мочегонные средства увеличивают выделение воды (диуретический эффект) и солей (салуретический эффект). Эти препараты отличаются по механизму действия, скорости и продолжительности действия, влиянию на ионный и основной обмены (табл. 80).

Таблица 80

Классификация диуретиков

Группа	Препараты
<i>По механизму действия</i>	
Увеличивающие клубочковую фильтрацию	Вазодилаторы, сердечные гликозиды, растительные диуретики (трава хвоща полевого, листья ортосифона, листья толокнянки и др.)
Повышающие осмотическое давление внутри канальцев	Маннитол
Вызывающие блокаду альдостероновых рецепторов	Спиронолактон (верошпирон), канренон (эплеренон)
Подавляющие активность ферментов: карбоангидразы (КА)	Ацетазоламид (диакарб), гидрохлортиазид (дихлортиазид), политиазид, циклометиазид
транспортных АТФ-аз	Фуросемид (лазикс), торасемид, этакриновая кислота, хлорталидон (оксодолин), индапамид (арифон), гидрохлортиазид (дихлортиазид), буфенокс

Группа	Препараты
пермеаз ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)	Триамтерен, спиронолактон (верошпирон) Каптоприл, эналаприл
Уплотняющие апикальную мембрану (снижение пассивного транспорта Na^+)	Триамтерен, амилорид
Обладающие комбинированным механизмом действия	Фуросемид (лазикс), торасемид, триамтерен, гидрохлортиазид (дихлотиазид)

По силе и скорости проявления эффекта

Быстро- и сильнодействующие (через 30–40 мин)	Петлевые диуретики – фуросемид (лазикс), торасемид (трифас), этакриновая кислота (урегит); осмодиуретики – маннитол (маннит), карбамид (мочевина)
Средней силы и скорости действия (через 2–4 ч)	Тиазиды и тиазидоподобные – гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид), хлорталидон (оксодолин, гигротон), индапамид (арифон), ингибиторы (КА) – ацетазоламид (диакарб)
Слабый и медленный эффект (2–4 сут)	Препараты разных групп – спиронолактон (верошпирон, альдактон), триамтерен (птерофен), амилорид, каптоприл, аминофиллин (эуфиллин), препараты лекарственных растений (листья толокнянки, листья ортосифона, березовые почки и др.)

По влиянию на секрецию калия и кальция

Калийсберегающие	Спиронолактон (верошпирон), триамтерен, амилорид
Калийвыводящие	Фуросемид (лазикс), гидрохлортиазид (дихлотиазид)
Кальцийсберегающие	Гидрохлортиазид (дихлотиазид)
Кальцийвыводящие	Фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит)

По влиянию на pH крови

Вызывающие ацидоз	Ацетазоламид (диакарб), триамтерен, амилорид
Вызывающие алкалоз	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), этакриновая кислота (урегит), фуросемид (лазикс)

Сравнительная характеристика, отличительные свойства и особенности назначения мочегонных средств представлены в табл. 81.

Сравнительная характеристика мочегонных средств

Препарат	Эффекты	Особенности назначения
Маннитол	Дегидратация	Используется при локальных отеках (мозга, гортани, легких)
	Повышает ОЦК	Не используется при сердечно-сосудистой недостаточности
	Подщелачивает мочу	Применяется при острых гемолитических состояниях, для предупреждения выпадения белков и гемоглобина в осадок в почечных канальцах
Фуросемид	Ухудшает метаболизм поврежденной ткани мозга	Исключить применение при черепно-мозговой травме
	Повышает содержание простагландинов и снижает преднагрузку	Назначается при отеке легкого на фоне острой легочно-сердечной недостаточности
	Резко выводит K^+ , Ca^{++} и повышает порог чувствительности к сердечным гликозидам	Исключить совместное применение с амингликозидными антибиотиками и сердечными гликозидами
	Изменяет ионный баланс в лимфе внутреннего уха	Вызывает ототоксический эффект; исключить комбинацию с аминогликозидными антибиотиками
	Задерживает мочевую кислоту	Наблюдается опасность провокации подагры, назначать урикозурические средства
Гидрохлортиазид	Повышает уровень сахара в крови	Назначать с осторожностью больным с диабетом
	Улучшает метаболизм в поврежденной ткани мозга	Используют при черепно-мозговой травме
	Увеличивает реабсорбцию Ca^{2+}	Комбинировать с фуросемидом, выводящим Ca^{2+}
	Вымывает Na^+ из сосудистой стенки	Назначается при гипертонической болезни
	Задерживает мочевую кислоту	Наблюдается опасность провокации подагры, назначать урикозурические средства
Ацетазоламид (диакarb)	Повышает уровень сахара в крови	Назначать с осторожностью больным с диабетом
	Снижает секрецию cerebrospinalной жидкости и внутричерепное давление	Используется при гидроцефалии и эпилепсии
	Угнетает секрецию внутриглазной жидкости	Используется при глаукоме

Препарат	Эффекты	Особенности назначения
Спиринолактон	Выводит бикарбонаты	Назначается вместе с гидрокарбонатом натрия
	Повышает возбудимость дыхательного центра	Используется при горной болезни
	Снижает секрецию HCl	Контролировать выделение HCl
	Нарушает поступление Na ⁺ в сосудистую стенку	Применяется при гипертонической болезни
	Снижает постнагрузку на сердце	Применяется при стенокардии
	Усиливает процессы биотрансформации сердечных гликозидов. Блокирует рецепторы андрогенов	Применяется для профилактики интоксикации сердечными гликозидами

Основное применение диуретиков – устранение отеков различного происхождения, для снижения АД и с целью элиминации ядов при отравлении химическими веществами и другими токсикантами (табл. 82).

Таблица 82

Показания к применению диуретиков

Показания	Препарат выбора
Отеки при сердечно-сосудистой недостаточности	Триампур композитум, триамтерен, спиронолактон (верошпирон), фуросемид
Отеки почечного происхождения	Фуросемид, гидрохлортиазид (дихлотиазид)
Острый отек легких, отек мозга	Фуросемид, маннитол (маннит), карбамид (мочевина)
Острый приступ глаукомы	Ацетазоламид (диакарб), гидрохлортиазид (дихлотиазид), фуросемид
Малые приступы эпилепсии	Ацетазоламид (диакарб), гидрохлортиазид (дихлотиазид)
Гипертоническая болезнь	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), торасемид, триампур композит, амилорид, индапамид (арифон)
Форсированный диурез	Фуросемид, торасемид, маннитол, этикриновая кислота
Метаболический ацидоз	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), натрия гидрокарбонат, триметамол (трисамин)
Метаболический алкалоз	Ацетазоламид (диакарб), натрия хлорид, калия хлорид
Воспалительные заболевания мочевыводящих путей	Отвар и настой листьев толокнянки, ягод можжевельника, хвоща полевого, листьев ортосифона

Побочные эффекты диуретиков связаны главным образом с непосредственным действием на электролитный баланс и кислотно-основное состояние организма (табл. 83).

Таблица 83

Побочные эффекты мочегонных средств

Типы побочных реакций	Препараты, вызывающие побочные эффекты	Меры устранения и предупреждения
<i>Связанные с электролитными нарушениями</i>		
Гипокалиемия	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), торасемид, фуросемид	Комбинирование с калийсберегающими диуретиками. Применение диеты, богатой калием, и препаратов калия
Гиперкалиемия	Ацетазоламид, триампур, триамтерен, амилорид, спиронолактон	Ограничение калия в диете. Применение калия хлорида и глюкозы с инсулином, кальция глюконата, комбинирование с калиевыводящими диуретиками
Гипонатриемия	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), торасемид, фуросемид, спиронолактон (верошпирон)	Применение натрия хлорида
<i>Связанные с нарушением кислотно-основного равновесия</i>		
Ацидоз	Ацетазоламид (диакарб)	Назначение вместе с гидрокарбонатом натрия. Снижение дозы или отмена препарата
Алкалоз	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), фуросемид (лазикс), этакриновая кислота	Применение триампура, кальция хлорида
<i>Прочие побочные эффекты</i>		
Провокация подагры	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), фуросемид (лазикс), этакриновая кислота	Исключить длительный прием. Назначение урикозурических средств
Гипергликемия	Гидрохлортиазид (дихлотиазид), фуросемид (лазикс)	Исключить назначение больным, страдающим сахарным диабетом
Ототоксичность	Фуросемид (лазикс), этакриновая кислота	Исключить длительный прием и сочетание с аминогликозидными антибиотиками
Азотемия	Триамтерен, амилорид	Назначение леспенефрила
Образование фосфатных и оксалатных камней	Фуросемид (лазикс), этакриновая кислота	Одновременное назначение дихлотиазида предупреждает выведение Ca^{2+} с мочой

Препараты для коррекции кислотно-основного состояния. Различают газовый и негазовый ацидоз и алкалоз. Газовый ацидоз развивается при избытке CO_2 и проявляется гипервентиляцией, а газовый алкалоз обусловлен дефицитом CO_2 и сопровождается гиповентиляцией. Газовые и дыхательные сдвиги pH устраняются восстановлением дыхания. Негазовые нарушения кислотно-основного баланса корригируются фармакологическими средствами.

Сдвиг кислотно-основного баланса в кислую сторону может быть вызван: острым отравлением кислотами, резким нарушением функции печени, анурией, почечной недостаточностью, обтурацией дыхательных путей, отравлением угарным газом, тиреотоксикозом, диабетом. Для лечения ацидоза применяются препараты: трометамол (трисамин), раствор натрия гидрокарбоната (противопоказан при тяжелом газовом ацидозе, так как диссоциирует с образованием CO_2), раствор натрия лактата (противопоказан при тяжелом метаболическом ацидозе, так как диссоциирует с образованием молочной кислоты), димефосфон, дисоль, трисоль, ацесоль.

Причинами некомпенсированного алкалоза могут быть: рвота, высокая кишечная непроходимость, гипокалиемия, гипохлоремия, отравление щелочами. Для лечения некомпенсированного алкалоза применяются раствор натрия хлорида, раствор кальция хлорида, раствор калия хлорида, 0,1 н. раствор соляной кислоты, раствор аскорбиновой кислоты, раствор аммония хлорида.

Расчет необходимого количества раствора проводят по формуле:

$$8,4\% \text{ раствор } \text{NaHCO}_3 = 0,3 \times (-\text{BE}) \times \text{масса тела (кг)}$$

$$(1 \text{ мл } 8,4\% \text{ раствора } \text{NaHCO}_3 \text{ содержит } 1 \text{ мэкв/л } \text{NaHCO}_3).$$

Например: буферная емкость $\text{BE} = -10$ мэкв/л, масса тела 70 кг. Тогда следует ввести 210 мл 8,4% раствора натрия гидрокарбоната.

Препараты, содержащие соли щелочных и щелочно-земельных металлов. Ионы K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} выполняют сложную физиологическую функцию регуляции кислотно-основного равновесия, водного и ионного баланса, регуляции функций нервной системы, тонуса мышц, работы сердца и др. Поэтому соли щелочно-земельных металлов широко используются как средства заместительной и корригирующей терапии (табл. 84).

Таблица 84

**Фармакологическая характеристика
солей щелочно-земельных металлов**

Химический элемент и препараты	Причины снижения	Показания к применению
K^+ : калия хлорид, калия и магния аспарагинат (аспаркам, панангин)	Применение сердечных гликозидов, диуретиков, глюкокортикоидов, длительное назначение	Аритмии, сердечная недостаточность

Химический элемент и препараты	Причины снижения	Показания к применению
Na^+ : натрия гидрокарбонат, натрия хлорид	слабительных; упорная рвота, диарея, тяжелые интоксикации Обширные ожоги, неукротимая рвота (токсикоз беременных), поносы, инфекционные заболевания (холера), аддисонова болезнь, у рабочих горячих цехов	Ацидоз (Na гидрокарбонат), дегидратация, ожоги Алкалоз (NaCl)
Ca^{2+} : кальция хлорид, кальция глюконат, кальция лактат	Рахит, длительная иммобилизация больных, недостаточная функция паращитовидных желез, беременность, применение глюкокортикоидов	Кровотечение, воспаление, аллергические реакции, остеопороз
Mg^{2+} : магния сульфат, магния окись, калия и магния аспарагинат (панангин), альмагель ($\text{Mg}^{2+}+\text{Al}$)	Вливание больших количеств растворов, содержащих Mg^{2+} , при интенсивном диурезе в результате назначения мочегонных препаратов, гиперальдостеронизм	Повышенная кислотность, заболевания печени, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь

Нарушение водного обмена проявляется дегидратацией или гипергидратацией. В зависимости от объема внутриклеточной жидкости выделяют изотонические, гипотонические и гипертонические изменения. Наиболее опасны дегидратации. Так, острое уменьшение объема внеклеточной воды на 20% смертельно, а острое увеличение этого объема до 200% совместимо с жизнью. Принципы коррекции водного обмена изложены в табл. 85.

Таблица 85

Коррекция дисгидрий

Дегидратация		Гипергидратация	
Механизм	Способы и препараты коррекции	Механизм	Способы и препараты коррекции
<i>Гипертоническая</i>			
ВКЖ < N $\text{Na}^+ > \text{N}$	5% раствор глюкозы	ВКЖ < N $\text{Na}^+ > \text{N}$	Строгое ограничение NaCl , глюкоза с инсулином, альбумин
<i>Изотоническая</i>			
ВКЖ = N $\text{Na}^+ = \text{N}$	0,85% раствор NaCl , раствор Рингера, лактасол	ВКЖ = N $\text{Na}^+ = \text{N}$	Органические соли и жидкости, маннит, лазикс
<i>Гипотоническая</i>			
ВКЖ > N $\text{Na}^+ < \text{N}$	0,85% раствор NaCl (при алкалозе), 8,4% раствор NaHCO_3 (при ацидозе)	ВКЖ > N $\text{Na}^+ < \text{N}$	5,84% раствор NaCl , маннит, глюкокортикоиды

Примечание. ВКЖ – внутриклеточная жидкость, препараты; Na^+ – натрий в плазме; N – норма.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Диуретическое действие фуросемида.

Цель: убедиться в том, что фуросемид оказывает быстрое мочегонное действие на организм.

Ход опыта: двум крысам с одинаковой массой тела дать водную нагрузку (через зонд ввести физиологический раствор – 5% от массы тела крысы). Одной из них внутривентрально ввести фуросемид (50 мг/кг). Животных поместить в специальные камеры и каждые 15 мин измерять объем выделяемой мочи. Регистрировать результаты наблюдений.

Сделать выводы.

Опыт 2. Влияние ионов магния и кальция на ЦНС.

Цель: продемонстрировать физиологический антагонизм ионов магния и кальция по действию на ЦНС и возможность снятия солями кальция магнезиального угнетения.

Ход опыта: внутривентрально одной крысе ввести 0,3 мл 25% раствора магния сульфата на 100 г массы, а другой – 3 мл 5% раствора кальция хлорида. В течение 5 мин наблюдать за дыханием и поведением крыс. При наступлении магнезиального наркоза ввести крысе внутривентрально 5 мл 5% раствора кальция хлорида.

Наблюдать еще 5 мин и сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больная С., 38 лет, поступила в больницу с жалобами на боль в суставах. Поставлен диагноз «подагра». При сборе анамнеза выяснено, что больная без указаний врача на протяжении 7 лет с целью устранения отеков под глазами принимала дихлотиазид.

Оказать помощь и объяснить механизм возникновения осложнения.

Задача 2. Больной В., 54 лет, с хронической сердечной недостаточностью получает дигитоксин. Для устранения отеков назначен фуросемид. Через 3 ч после внутривенного введения фуросемида развились тахикардия, экстрасистолия.

Объяснить механизм побочного действия и способы его устранения.

Задача 3. Больной К., 27 лет, находится на лечении в ожоговом центре с термическим ожогом III степени. Для устранения явлений метаболического ацидоза назначен 8,4% раствор натрия гидрокарбоната.

Рассчитать объем раствора при буферной емкости крови –10 мэкв/л, массе тела 70 кг, коэффициенте 0,3.

Тема 22. ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Цель занятия: изучить возможности фармакологической коррекции патологии гемостаза, гемопоэза и иммунитета.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологические механизмы регуляции гемостаза, гемопоэза и иммунитета;
- возможные пути воздействия и механизмы действия лекарственных веществ, влияющих на систему крови;
- фармакологические свойства и сравнительную характеристику препаратов, влияющих на гемостаз, средств, угнетающих и стимулирующих гемопоэз, иммуностимуляторов и иммунодепрессантов.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор средств, влияющих на систему крови с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать путь введения и рассчитать дозу препарата с учетом характера патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знания препаратов данной группы необходимы для проведения экстренной терапии при кровотечениях различного генеза, лечения тромбозов и тромбоэмболий, патологии гемопоэза и иммунитета, лечения анемий и гемобластов.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: хлористый кальций, дицинон (этамзилат), фитоменадион (викасол), аминокaproновая кислота, альтеплаза, дипиридамол (курантил), клопидогрел, гепарин, варфарин, феррум Лек, фенюльс, натрия нуклеинат, метилурацил, цианокобаламин, метотрексат, циклоспорин, циклоферон, левамизол (декарис).

Выписать рецепты по показаниям: при фибринолитическом кровотечении, гемостатик, влияющий на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, антиагрегант для профилактики тромбоза, антикоагулянт быстрого действия в острый период инфаркта миокарда, антикоагулянт в таблетках для лечения тромбофлебита, препарат при железодефицитной анемии для приема внутрь, при анемии для парентерального введения, при В₁₂-фолиеводефицитной анемии, при язвобразующих ранах и ожогах, при миелобластозе, иммуностимулятор при клеточном иммунодефиците, индуктор интерферона при вирусной патологии, иммунодепрессант при аутоиммунном заболевании.

Вопросы для самоподготовки

1. Физиологические механизмы свертывания крови, гемопоэза, иммунного гомеостаза.
2. Классификация и механизм действия гемостатиков и антитромботических средств.
3. Сравнительная характеристика препаратов, влияющих на гемостаз.
4. Механизм действия антиагрегантов и их применение.
5. Антикоагулянты, механизм действия, показания.
6. Фармакология гепарина. Правила применения.
7. Фибринолитики и антифибринолитики.
8. Причины анемий и факторы, способствующие развитию лейкопений.
9. Классификация препаратов, влияющих на эритропоэз и лейкопоэз.
10. Сравнительная характеристика препаратов, влияющих на эритропоэз и лейкопоэз.
11. Правила назначения средств лечения анемий.
12. Классификация и механизм действия иммуностропных препаратов.
13. Выбор препарата при различных нарушениях иммунитета.
14. Характеристика кровезаменителей.

Содержание занятия

Вещества, влияющие на систему крови, по функциональному значению делятся на следующие группы:

- средства, влияющие на свертываемость крови;
- средства, влияющие на гемопоэз;
- иммуномодуляторы;
- кровезаменители.

Средства, влияющие на гемостаз, делятся на препараты, повышающие и понижающие свертывание крови (табл. 86).

Антикоагулянты инактивируют факторы свертывания крови – гепарины, бивалирудин, натрия цитрат или нарушают их синтез фениндион (фенилин). Их применяют для предупреждения и лечения тромбозов и тромбоэмболии.

При применении антикоагулянтов следует проводить лабораторный контроль за системой гемостаза и их эффективностью:

- непрямые антикоагулянты: варфарин – показатель МНО от 2,0 до 3,0; фениндион (фенилин), ацетокumarол (синкумар) – протромбиновый индекс не менее 40–50%;
- гепарин – время свертывания крови 5–12 мин;
- комплексная терапия – изменение показателей гемостаза в сторону гипокоагуляции в 2 раза.

Классификация веществ, влияющих на процесс свертывания крови

Повышающие свертывание крови (гемостатические средства)	Компонент гемостаза		Снижающие свертывание крови (антитромботические средства)
Агреганты: кальция хлорид, кальция глюконат, этамзилат (дицинон), адроксон, серотонина адипинат	Агрегация тромбоцитов (клеточный гемостаз)		Антиагреганты: ацетилсалициловая кислота, абциксимаб, пентоксифиллин (трентал), тиклопидин, клопидогрел (плавикс), дипиридамол, эппростенол, дальтебран, тирофибан, эптифибатид и др.
Коагулянты: <i>прямые</i> – тромбин, фибриноген; <i>непрямые</i> – менадион (викасол), фитоменадион Местное применение: коллагеновая пленка, фибринная пленка, желпластан	Коагуляционный каскад I–XIII факторов (гемолиз)		Антикоагулянты: <i>прямые</i> – гепарин, эноксапарин (клексан), надропарин (фраксипарин), дальтепарин (фрагмин), сулодексид (весел дуэ ф), гепароид, гирудоид, натрия цитрат; ривароксабан (ксарелто), дабигатран (прадакса), бивалирудин, лепирудин <i>непрямые</i> – фениндион (фенилин), варфарин, аценокумарол (синкумар), неодикумарин Фибринолитики: <i>прямые</i> – фибринолизин; <i>непрямые</i> – стрептокиназа (авелизин, стрептаза), тканевый активатор профибринолизина (ТАП, альтеплаза, актилиз)
Антифибринолитики: <i>прямые</i> – аprotинин (контрикал); <i>непрямые</i> – аминокaproновая кислота, амбен (памба), транексамовая кислота (циклокапрон) Повышающие вязкость крови: губка желатиновая, желпластан Ангиопротекторы: аскорутин, доксиум, этамзилат (дицинон), гливенол, троксевазин (венорутон)	Система фибринолиза		Снижающие вязкость крови: декстран, полиглюкин, реополиглюкин
Сочетанное воздействие на гемостаз: дицинон (этамзилат), кальция хлорид, адроксон	Вязкость крови	Сосудистая стенка	Ангиопротекторы: пармидин
	Агрегация тромбоцитов, коагуляция	Релаксация сосудов, снижение агрегации тромбоцитов	Нормализующие кровоток: ксантинола никотинат, пентоксифиллин (трентал)

Точка приложения препарата, скорость наступления эффекта и путь введения определяют показания к назначению (табл. 87 и 88).

Таблица 87

Показания к назначению гемостатических средств

Показания	Гемостатические средства
<i>Для местного применения:</i> носовое кровотечение паренхиматозное кровотечение механическое повреждение слизистой	Перекись водорода, капрофер, адроксон Тромбиновые и фибриновые пленки и губки Гелевин, адроксон, феракрил, каноксицел, капрофер
<i>Для системного применения:</i> печеночное кровотечение легочное кровотечение маточное кровотечение желудочное кровотечение геморрагический диатез	Менадион (викасол), ε-аминокапроновая кислота ε-Аминокапроновая кислота, этамзилат ε-Аминокапроновая кислота, этамзилат ε-Аминокапроновая кислота, тромбин (внутрь) Этамзилат, менадион (викасол), аскорутин

Таблица 88

Показания к назначению антитромботических средств

Показания	Антитромботические средства
Профилактика инфаркта	Дипиридамол, ацетилсалициловая кислота, тромбо АСС, нитроаспирин
Лечение острого инфаркта	Фраксипарин, гепарин, альтеплаза, ацетилсалициловая кислота
Тромбоз	Фраксипарин, гепарин, альтеплаза
Тромбофлебит	Ацетилсалициловая кислота, фениндион (фенилин), гепатромбин (долобене)
Нестабильная стенокардия	Ацетилсалициловая кислота, дипиридамол и др.
Нарушение мозгового кровообращения	Пентоксифиллин (трентал), ксантинола никотинат
Трофические язвы, эндартериит	Пармидин, ксантинола никотинат
I стадия ДВС-синдрома	Фраксипарин

Фибринолитики активируют физиологическую систему фибринолиза либо восполняют дефицит фибринолизина. Эта группа является средством лечения инфаркта миокарда, тромбозов и тромбоэмболий артерий мозга, сердца и др.

Антиагреганты являются основными средствами профилактики тромбозов и тромбоэмболии. Агрегация тромбоцитов регулируется тромбоксан-простаглицлиновой системой, и поэтому антиагреганты могут повышать количество и активность простаглицлинов или снижать активность тромбоксана.

По механизму действия антиагреганты делятся на группы (табл. 89).

Классификация антиагрегантов по механизму действия

Механизм действия	Препараты
Блокаторы специфических рецепторов на мембране ТЦ	Тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавикс), эптифибатид (интегрелин), абциксимаб (реопро), тирофибан (агрестат)
Блокаторы ЦОГ	Ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС, нитроаспирин)
Блокаторы ТХ-синтазы	Ридогрел, дазоксиден
Блокаторы рецепторов ТХ-A2	Сулотробан, далътробан
Активаторы рецепторов P _g 12	Эпопростенол, карбациклин
Блокаторы ФДЭ	Дипиридамом (курантил)
Средства, препятствующие высвобождению тромбоцитарных факторов	Пирацетам (ноотропил)
Средства, активирующие аденилатциклазу и угнетающие агрегацию эритроцитов и тромбоцитов	Трентал (пентоксифиллин, агапурин)

Вещества, влияющие на гемостаз, могут вызвать опасные осложнения: тромбоз и тромбоэмболию (при местном применении тромбина), триггер-тромбоз (при резкой отмене гепарина), кровотечение (при превышении дозы гепарина), анафилактический шок (при применении стрептокиназы), желудочное кровотечение (у больного с язвой желудка – при приеме ацетилсалициловой кислоты), триггер-тромбоз (при внутривенном применении фибриногена).

Фармакологическая регуляция кроветворения осуществляется путем воздействия на *эритропоэз* (табл. 90) и *лейкопоэз*.

Классификация веществ, влияющих на эритропоэз

Патология	Препараты
<i>Средства, стимулирующие эритропоэз</i>	
Железодефицитные анемии	Биологические препараты: эпоэтин альфа, бета. Препараты Fe ⁺⁺ . Внутрь: апоферроглюконат, ировит, фенюльс, иррадиан, гинкотардиферон, мальтофер, тотема. Парентерально: феррум Лек, жектофер, феррлецит
Мегалобластические анемии	Цианокобаламин, фолиевая кислота
<i>Средства, угнетающие эритропоэз</i>	
Полицитемия (эритремия)	Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 и противоопухолевые препараты (имифос, хлорбутин)

Правила назначения антианемических средств:

- лечение начинать с перорального применения препаратов в высоких дозах;
- учитывать связь с приемом пищи;
- сочетать прием с веществами, повышающими всасывание (органические и неорганические кислоты, сорбит);
- контролировать эффективность терапии (прирост гемоглобина на 10 мг % в неделю);
- при отсутствии эффекта от применения препаратов внутрь необходимо вводить их парентерально;
- лечение начинать с парентерального приема препаратов при нарушении всасывания (заболевания желудка и кишечника) и с целью достижения быстрого эффекта при тяжелых анемиях;
- исключить одновременный прием препаратов железа внутрь и парентерально;
- длительность курса минимум 2 мес.

Средства, регулирующие лейкопоз, представлены в табл. 91.

Таблица 91

Классификация веществ, влияющих на лейкопоз

Препараты	Показания к назначению
<i>Средства, стимулирующие лейкопоз</i>	
Биологические препараты: лейкопэтин, молграмостим, филгра- стим, сарграмостим	Лейкопения, агранулоцитарная ангина, лучевая болезнь, иммунодепрессивные состояния
Аналоги нуклеиновых кислот: натрия нуклеинат, метилурацил, лейкоген	
<i>Средства, угнетающие лейкопоз</i>	
Преднизолон, противоопухолевые сред- ства (циклофосфан, метотрексат, винкри- стин, 6-меркаптопурин, миелосан, допан, L-аспарагиназа, рубомицин, ритуксимаб)	Лейкозы, лимфогранулематозы, миело- лейкозы

Стимуляторы лейкопоза применяются при различных формах лейкопений, которые могут быть вызваны ионизирующей радиацией, бесконтрольным использованием многих лекарств, токсическим действием веществ, применяемых в быту и на производстве (бензол, ксилол и др.), инфекционными и паразитарными, а также алиментарными заболеваниями.

Аналоги нуклеиновых кислот отличаются от всех стимуляторов лейкопоза тем, что они ускоряют заживление ран, проявляют противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Их применяют при ожогах, хирургических

операциях, для стимуляции регенерации, неспецифического и гуморального иммунитета.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессивные препараты, иммуносупрессоры) – это класс лекарственных препаратов, применяемых для обеспечения искусственной иммуносупрессии (искусственного угнетения иммунитета). Иммунодепрессанты применяются при трансплантации органов и тканей.

Иммунодепрессанты являются средствами лечения аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, системной красной волчанки, неспецифического язвенного колита и др.

Иммуностимуляторы – средства разного химического строения (табл. 92), активируя различные компоненты иммунной системы, повышают резистентность организма при патологических состояниях, инфекциях и др.

Таблица 92

Классификация иммуотропных средств

Группа	Препараты
<i>Иммуностимуляторы</i>	
Микробные	Естественные (рибомунил, бронхомунал, имудон, ИРС-19) Полусинтетические (ликопид)
Тимические	Естественные (тактивин, тималин, тимостимулин) Синтетические (тимоген, иммунофан)
Костномозговые	Естественные (миелопид) Синтетические (серамил)
Цитокины	Естественные (лейкинферон, суперлимф) Рекомбинантные (ронколейкин, беталейкин, лейкомакс, нейпоген)
Нуклеиновые кислоты	Естественные (натрия нуклеинат, деринат) Синтетические (полудан)
Растительные	Иммунал, сок эхинацеи, настойка лимонника, экстракт элеутерококка
Химически чистые	Низкомолекулярные (левамизол, дибазол, диуцифон, галавит, гепон, глютоксим, аллоферон) Высокомолекулярные (полиоксидоний)
Витамины	А, Е, С, В ₁ , В ₆ , В ₁₂
Индукторы интерферона	Амиксин, камедон, циклоферон, неовир, полудан, полигуа- цил, амплиген, ридостин, ларифан, кагоцел
<i>Иммунодепрессанты</i>	
Большие	Глюкокортикоиды, цитостатики (метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетила, флударабин фосфат), меркаптопурин, циклофосфан, батриден, антилимфолин-Кр
Малые	Хлорохин, купренил, кризанол, левамизол (большие дозы), даклизумаб, ауранофин

Иммуностимуляторы применяют при первичном и вторичном иммунодефиците, СПИДе, лучевой болезни и с профилактической целью.

Специфичность действия иммуностимуляторов позволяет выбрать препарат для лечения различных вариантов иммунодепрессий (табл. 93).

Таблица 93

Выбор препарата для иммуностимуляции

Вид иммунодефицита	Препараты
Клеточный	Тактивин, тималин, тимоген, левамизол (декарис), дибазол, катерген
Гуморальный	Ронколейкин, лейкомакс, липоксид, мие-локсид, натрия нуклеинат
Угнетение системы комплемента	Продигиозан, пирогенал
Дефицит интерферона	Полудан, продигиозан, индукторы интерферона
Иммунодефицит и снижение репарации	Натрия нуклеинат, метилурацил
Иммунодефицит при наличии коковой инфекции	Продигиозан, пирогенал
Угнетение фагоцитоза	Продигиозан, левамизол
Неспецифическая профилактика снижения иммунитета	Витамины Е, А, С, натрия нуклеинат, настоек элутерококка

Иммуностимуляторы должны назначаться врачом-иммунологом, чтобы предотвратить возможные проблемы и осложнения (табл. 94).

Избежать осложнений иммунокоррекции и сдвига иммунитета от иммунодепрессии к иммуностимуляции и наоборот позволяет соблюдение определенных правил их назначения.

Таблица 94

Возможные осложнения от применения иммуностимуляторов

Препараты	Осложнения
Левамизол	Лейкопения, агранулоцитоз, сыпь, диспепсические явления, миалгии, боль в суставах
Пирогенал, продигиозан	Гипертермия, боль в животе, кардиалгия, головная боль
Тималин, тактивин	Аллергические реакции
Натрия нуклеинат, метилурацил	Генерализация инфекционного процесса
Пентоксил	Диспепсические расстройства
Настойки женьшеня, элутерококка	Бессонница, повышение артериального давления, тахикардия

Правила иммунокоррекции:

– назначение препарата согласно виду иммунопатологии;

- соблюдение дозы и схемы назначения препарата;
- параллельный иммунный контроль;
- предпочтительное назначение натрия нуклеината как самого безопасного препарата;
- исключение приема иммуностимуляторов у онкологических больных и у больных с предраковыми заболеваниями.

Кровезаменители. Наиболее широко в медицинской практике используют три группы кровезаменителей (табл. 95).

Таблица 95

Классификация кровезаменителей по функциональному признаку

Группа	Препараты
Гемодинамические кровезаменители	Полиглюкин, макродекс, интрадекс, плазмодекс, реополиглюкин, реомакродекс, желатиноль, геможель, желофузин
Дезинтоксикационные кровезаменители	Гемодез, перистон-Н, неокомпенсан, полидез, полиамин, раствор гидролизина, аминокровин, амикин
Препараты для парентерального питания	Гидролизат казеина, гидролизин, аминокептид, амикин, аминокзол, амиген, аминон, полиамин, мориамин, аминокфузин, намин, фриамин, 5%, 10%, 20%, 40% растворы глюкозы, раствор гидролизина, липофундин
Регуляторы внутренней среды	Изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера–Локка, лактосол, рингер-лактат, маннитол, сорбитол, дисоль, трисоль

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние гепарина, фенилина и натрия цитрата на свертывание крови.

Цель: показать, что только прямые антикоагулянты предотвращают процесс свертывания крови.

Ход опыта: на каждое из 4 стекол нанести по 5 капель одного из растворов: гепарина, фенилина, натрия цитрата, натрия хлорида, затем добавить по 2 капли свежей крысиной крови, взятой из уздечки. Тщательно перемешать кровь с раствором. Через 10 мин отметить состояние крови.

Обсудить полученные результаты. Сделать выводы.

Опыт 2. Антагонизм гепарина и протамина сульфата по влиянию на свертывание крови.

Цель: показать антикоагулянтный эффект гепарина и антагонистический эффект протамина сульфата.

Ход опыта: у кролика из ушной вены производят забор 1 мл крови и на тромбозластографе регистрируют свертывание крови и характер тромбозла-

стограммы. Вводят внутривенно 0,1 мл (500 ЕД) гепарина. Через 10 мин повторно определяют время свертывания крови. Анализируют изменение тромбоэластограммы. Затем внутривенно вводят 1 мл 0,25% раствора протамина сульфата и снова записывают тромбоэластограмму.

Обсудить полученные результаты и сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больной К. получил термический ожог III степени. После проведения пластики отмечается замедление срока эпителизации пораженных участков.

Как стимулировать эпителизацию и иммунные силы организма?

Задача 2. Больной С., 68 лет, поступил в приемное отделение с симптомами желудочного кровотечения. Состояние больного не позволило проводить хирургическое вмешательство.

Назначить необходимые гемостатические средства.

Задача 3. Больной П., 71 года, поступил в кардиологическое отделение с диагнозом «острый инфаркт миокарда».

Определить тактику врача при назначении антикоагулянтной терапии. Какие критерии адекватности терапии?

Задача 4. Больная С., 11 лет, в течение 5 дней приняла 30 драже конферона. Доставлена в приемный покой с жалобами на тошноту, повторную рвоту, анорексию.

Указать меры помощи и токсикологическую опасность конферона. Назначить антидотную терапию.

Тема 23. ГОРМОНЫ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕЛКОВОЙ И ПОЛИПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ. АНТИГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологические свойства белковых и полипептидных гормональных препаратов, а также их синтетических аналогов, усвоить основные принципы гормонотерапии и особенности фармакологического действия антигормональных средств. Научиться управлять обменными процессами и функциями внутренних органов в условиях эндокринной патологии.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологические и биохимические особенности гормональной регуляции функций организма;
- возможные пути воздействия на гормональную регуляцию;
- фармакологию гормональных и антигормональных препаратов белковой и полипептидной природы и их синтетических аналогов;
- фармакологическую характеристику гормонопрепаратов гипоталамуса и гипофиза;
- фармакологическую характеристику противодиабетических средств;
- фармакологическую характеристику препаратов щитовидной железы и анти tireоидных средств, препаратов паращитовидных желез.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор гормонального препарата с учетом абсолютных и относительных противопоказаний;
- выбрать (рассчитать) дозу препарата с учетом возраста, массы тела, пола, наличия сопутствующей патологии;
- выбрать рациональный путь введения препарата с учетом локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания;
- выписать рецепты в разных лекарственных формах.

Мотивация. Знание препаратов данной группы наиболее важно для лечения эндокринных заболеваний: сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, нарушений минерального обмена и функций гипофиза.

Задание для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: кортикотропин, гонадотропин хорионический, тиамазол (мерказолил), левотироксин натрия, инсулин, глибенкламид (манинил), гликлазид (диабетон), окситоцин, глюкагон.

Выписать рецепты по показаниям: для лечения гипертиреоза, спазмофилии, сахарного диабета (1-го типа), сахарного диабета (2-го типа), микседемы, при слабости родовой деятельности, для стимуляции глюкокортикоидной функции коры надпочечников, при передозировке инсулина, для лечения гипотизарного бесплодия.

Вопросы для самоподготовки

1. Понятие о гормональной регуляции обменных процессов в организме.
2. Принципиальные механизмы действия гормонов.
3. Виды гормонотерапии.
4. Правила рациональной гормонотерапии.
5. Классификация гормональных препаратов по химической структуре и источникам получения.
6. Фармакологические свойства гормональных препаратов гипоталамуса, гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез.
7. Фармакологические свойства тиреоидных и анти тиреоидных средств.
8. Фармакологические свойства противодиабетических препаратов.

Содержание занятия

1. Гормональные препараты – биологически активные вещества, полученные из желез внутренней секреции животных, или их синтетические аналоги, которые оказывают специфическое влияние на обмен веществ и функции некоторых органов.

2. Антигормональные средства – синтетические вещества, тормозящие образование и выделение гормонов или вступающие с ними в конкурентные отношения.

3. Регуляция гомеостаза в организме гормонами осуществляется по принципу прямой и обратной связи между эндокринными железами.

По особенностям механизма взаимодействия с клетками гормоны делятся на две группы:

– полипептидные гормоны и катехоламины, взаимодействуют с рецепторами на поверхности цитоплазматической мембраны; эффект опосредуется через внутриклеточные медиаторы (цАМФ, цГМФ, ИТФ, ДАГ)*; их действие развивается быстро, так как оно обусловлено активацией уже существующих ферментов;

– стероидные гормоны, тироксин и трийодтиронин взаимодействуют со специфическими рецепторами внутри клеток; для их действия характерна

* Циклический аденозинмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат, инозитолтрифосфат, диацилглицерол.

длительная перестройка метаболизма, обусловленная влиянием на процессы транскрипции в ядре.

Виды гормонотерапии:

- заместительная – применяется при недостаточной секреции гормонов эндокринной железой (инсулин при сахарном диабете, АДГ при несахарном мочеизнурении, препараты гормонов щитовидной железы при гипотиреозе);

- стимулирующая – используется при гипофункции эндокринной железы (тропные гормонопрепараты гипофиза для стимуляции выработки гормонов периферическими железами);

- блокирующая – используется для подавления функции эндокринной железы гормонами периферических желез по механизму отрицательной обратной связи (подавление выработки тиреотропина тиреоидными гормонами при эутиреоидном зобе, подавление выработки АКТГ глюкокортикоидами при адреногенитальном синдроме). При избыточной секреции эндокринной железы применяются также антигормональные препараты (антитиреоидные средства при гипертиреозе, бромокриптин для подавления секреции пролактина при гиперпролактинемии, антиандрогены, антиэстрогены);

- патогенетическая – показана при нормальном функционировании эндокринных желез и направлена на патогенез различных заболеваний (паратормон при гипокальциемии, анаболические стероиды при кахексии и ИБС);

- симптоматическая – используется при нормальной функции железы и направлена на какой-либо симптом заболевания (глюкокортикоиды при воспалительных и аллергических заболеваниях).

Основным побочным действием при длительном лечении гормональными препаратами является атрофия эндокринных желез, для предупреждения которой следует руководствоваться правилами рациональной гормонотерапии:

- назначать минимальную действующую дозу гормонопрепарата;
- назначать гормональный препарат короткими прерывистыми курсами;
- распределять суточную дозу гормонального препарата в соответствии с физиологической концентрацией гормона в крови в течение суток;
- назначать стимуляторы функций эндокринной железы на фоне постепенной отмены гормонального препарата.

Классификация гормональных препаратов белковой природы и производных тирозина:

- препараты гипоталамуса: соматостатин, рифатироин (тиреолиберин), кортиколиберин, гонадорелины (леупролид, нафарелин и др.);

- препараты передней доли гипофиза: кортикотропин, соматотропин, тиротропин, лактин, гонадотропин менопаузный (фолликулостимулирующий гормон), гонадотропин хорионический (лютеинизирующий гормон);

- препараты задней доли гипофиза: окситоцин, адиурекрин (смесь окситоцина и вазопрессина);
- препараты средней доли гипофиза: интермедин (меланоцитстимулирующий гормон);
- препараты щитовидной железы: тироксин, трийодтиронин, кальцитонин;
- препараты паращитовидных желез: паратиреоидин;
- препараты поджелудочной железы: инсулин, глюкагон;
- препараты мозгового вещества надпочечников: адреналин, норадреналин.

Фармакологические свойства гормональных препаратов. Гормональные препараты гипоталамуса и гипофиза применяются для заместительной терапии при гипопункции гипоталамуса и гипофиза, для стимуляции периферических эндокринных желез, а также в качестве фармакодинамической терапии и для диагностики эндокринной патологии (табл. 96).

Таблица 96

Эффекты и показания к назначению гормональных препаратов гипоталамуса и гипофиза

Препараты	Эффекты	Показания
<i>Гипоталамуса:</i>		
рифатироин (аналог тиреолиберина)	Стимулирует выработку тиреотропного гормона	Дифференциальная диагностика гипотиреоза
кортиколиберин	Стимулирует высвобождение АКТГ	Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга
серморелин	Стимулирует секрецию СТГ	Диагностика причин низкорослости детей, гипофизарная карликовость
гонадорелины – леупролид, нафарелин, гозерелин	Стимулируют высвобождение ФСГ и ЛГ (в низких концентрациях). Подавляют функцию гонад (в высоких концентрациях)	Диагностика причин и лечение гипогонадизма, крипторхизм, половое недоразвитие. Для лечения эндометриоза, рака простаты
соматостатин	Ингибирует секрецию СТГ, инсулина, тиреотропина, гастрина, холецистокинина, кальцитонина и др.	Диагностика и лечение ряда заболеваний (в том числе сахарного диабета), акромегалии, апудомы
даназол	Подавляет секрецию ГТГ, функции яичников, сперматогенез	Эндометриоз, опухоли молочных желез, преждевременное половое созревание

Препараты	Эффекты	Показания
<i>Передней доли гипофиза:</i> кортикотропин для инъекций (козинтропин, синактен-депо – синтетический АКТГ)	Стимулируют секрецию кортикостероидов, которые обеспечивают адаптацию к стрессу, поведенческие эффекты	Гипоталамо-гипофизарная недостаточность, длительная терапия глюкокортикоидами (в конце курса для восстановления продукции эндогенных ГКС)
тиротропин для инъекций	Стимулирует захват йода щитовидной железой, синтез и секрецию гормонов щитовидной железы, ответственных за освобождение липидов в жировой ткани, дифференциацию ЦНС, адаптацию к холоду	Вторичный гипотиреоз, дифференциальная диагностика гипотиреоза (микседемы)
соматропин (соматотропин человеческий для инъекций, соматрем)	Стимулирует анаболизм, рост костей и мышц, метаболизм кальция, фосфатов и азота, углеводов и липидов; увеличивает содержание гликогена в мышцах	Обширные травмы, гипофизарный нанизм, катаболические состояния
гонадотропин хорионический (хориогонин – содержит лютеинизирующий гормон)	Стимулирует секрецию половыми железами эстрогенов и прогестерона, образование желтого тела и овуляцию, развитие интерстициальной ткани семенников и синтез тестостерона	Нарушения менструального цикла, бесплодие у женщин, гипогенитализм, половой инфантилизм, крипторхизм у юношей. Тест на беременность
гонадотропин менопаузный (пергонал – содержит фолликуло-стимулирующий гормон)	Стимулирует развитие фолликулов, секрецию эстрогенов, развитие семенных канальцев и сперматогенез	Нарушения половой функции, вызванные гипофизарной недостаточностью. Гипогонадизм. Бесплодие у женщин и мужчин
<i>Средней доли гипофиза:</i> интермедин (меланоцит-стимулирующий гормон)	Стимулирует пигментные клетки сетчатки; улучшает остроту зрения и темновую адаптацию	Дегенеративные изменения сетчатки, гемералопия

Препараты	Эффекты	Показания
<i>Задней доли гипофиза:</i> окситоцин	Стимулирует сокращение беременной матки и миоэпителия молочных желез (лактацию)	Стимуляция родов, остановка маточных атонических послеродовых кровотечений, субинволюция матки. Стимуляция лактации
десмопрессин (адиуретин – синтетический аналог вазопрессина)	Задерживает натрий и воду в организме, стимулирует активность фактора VIII свертывания крови и высвобождение активатора плазминогена	Гипофизарный несахарный диабет, острая полиурия, детский ночной энурез, гемофилия, болезнь Виллебранда. Для остановки кровотечений

Гормоны щитовидной железы. Тироксин и трийодтиронин регулируют интенсивность метаболических процессов; кальцитрин регулирует обмен Ca^{++} .

При избытке тиреоидных гормонов усиливается основной обмен, азотистый баланс становится отрицательным (катаболизм белка и углеводов); повышается потребность тканей в кислороде; потенцируется действие эпинефрина на сердце и сосуды; повышается возбудимость ЦНС; повышается теплопродукция и тонус мышц задней стенки глазницы (экзофтальм).

При недостатке тиреоидных гормонов наблюдаются противоположные явления: кретинизм (задержка умственного и физического развития детей), микседема (заторможенность, идиотия, уменьшение работоспособности и образования тепла).

Тиреоидные гормоны синтезируются в щитовидной железе путем последовательного присоединения йода к аминокислоте тирозину:

Тирозин → Моноидтирозин → Дийодтирозин → Трийодтиронин → Тироксин
<i>Неактивные предшественники</i> <i>Самая активная форма гормона</i> <i>Менее активная форма гормона</i>

Препараты для лечения гипотиреоза

Гормональные препараты:

– лиотиронин (трийодтиронин) – показан для ургентной терапии (микседематозная кома) в связи с высокой активностью и быстротой эффекта;

– левотироксин (тироксин) – для продолжительной заместительной терапии;

– «Тиреоидин», «Тиреокомб», «Тиреотом» – смеси трийодтиронина и тирокина. Применяются для длительной заместительной терапии.

Негормональный препарат: калия йодид применяется для профилактики и лечения эндемического зоба.

При избыточной секреции гормонов щитовидной железы используется тиреостатическая и радиойодтерапия (табл. 97).

Таблица 97

Антитиреоидные средства (по направленности действия)

Направленность действия	Препараты	Показания
Угнетающие продукцию ТТГ, освобождение активных гормонов по механизму обратной связи	Калия йодид, ди-йодтирозин	Легкая и средняя степень тиреотоксикоза (короткими курсами); подготовка к операции тиреоэктомии, купирование тиреотоксического криза
Угнетающие синтез гормонов (блокирует фермент пероксидазу, йодирование тирозина и образование Т3 и Т4)	Тиамазол (мерказол), карбимазол в организме превращается в тиамазол	Тиреотоксикоз при диффузном токсическом зобе, тиреотоксическая аденома и др.; подготовка к тиреоидэктомии
Разрушающие ткани щитовидной железы под действием β-лучей	Радиоактивные изотопы йода (^{131}I , ^{132}I)	Некоторые формы гипертиреоза, лицам старше 45 лет, сканирование щитовидной железы, рак щитовидной железы

Гормонопрепараты щитовидной железы кальцитрин, миакальцик, цибакальцин регулируют обмен кальция, препятствуя декальцификации костей. Применяются при остеопорозе (при длительной иммобилизации, в старческом возрасте, при длительном применении кортикостероидов), а также при нефрокальцинозе, остеодистрофии, гиперкальциемии.

Их антагонист паратиреоидин – гормон паращитовидных желез. Применяется при хроническом гипопаратиреозе, тетании и спазмофилии.

Принципиальные отличия этих гормонов представлены в табл. 98.

Таблица 98

Характерные особенности кальцитрина и паратиреоидина

Гормон	Влияние на обмен кальция		Побочные эффекты
	кровь	костная ткань	
Кальцитрин	Понижение содержания кальция	Повышение содержания кальция	Толерантность через 1–2 нед лечения, тошнота, рвота, приливы к лицу
Паратиреоидин	Повышение содержания кальция	Понижение содержания кальция	Гиперкальциемия, запоры, полиурия, экстрасистолия

Гормоны поджелудочной железы. Глюкагон стимулирует распад гликогена и глюконеогенез, повышает содержание глюкозы в крови, обладает кардиотоническим действием. Применяется при кардиогенном шоке, острой сердечной недостаточности, гипогликемической коме у больных инсулинзависимым сахарным диабетом.

Инсулин облегчает транспорт глюкозы через мембраны, увеличивает усвоение глюкозы тканями, активирует синтез ферментов, катализирующих гликолиз. Он также стимулирует синтез белка и гликогена в мышцах и в печени, синтез глицерола, жирных кислот, триглицеридов, угнетает их расщепление и образование кетонных тел.

Инсулин назначают внутривенно при кетоацидозе, для шоковой терапии при шизофрении, его пролонгированные препараты применяются подкожно для лечения сахарного диабета (инсулинзависимого) 1-го типа (табл. 99).

Таблица 99

Сравнительная характеристика препаратов инсулина

Препараты инсулина человека	Препараты свиного инсулина
Короткого действия (макс. эффект через 1–4 ч в течение 4–8 ч)	
Актрапид НМ	Актрапид МС
Инсулин Рапид	Илетин II Регуляр
Инутрал	Инсулрап СПП
Хоморап 40	Инутрал СПП
Хумулин Регуляр	Инсулин С
<i>Рекомбинантные препараты:</i> инсулин-лизпро (хумалог), инсулин-аспарт	
Средней продолжительности действия (суспензии, макс. эффект через 6–12 ч в течение 18–24 ч)	
Изофан Инсулин ЧМ	Илетин II НПХ
Монотард НМ	Инсулин ленте СПП
Протафан НМ	Инсуман Базал
Хомолонг 40	Монотард МС
Хумулин Н	Протафан МС
Хумулин Л	Хумулин НПХ
<i>Рекомбинантный препарат:</i> инсулин-гларгин	
Длительного действия (суспензии, макс. эффект через 12–18 ч в течение 24–40 ч)	
Ультратард НМ	
Хумулин У-Л	
Готовые смеси (содержат 10–40% инсулина короткого действия и 60–90% суспензии)	
Новолин, хумулин, микстард и др.	

Примечание. С – свиной, М – монокомпонентный, Ч (Н, НМ) – человеческий, Л – ленте, У-Л – ультраленте.

Показания к назначению инсулина при сахарном диабете:

- сахарный диабет 1-го типа (инсулинзависимый),
- кетоацидоз и гипергликемическая кома,
- подбор доз больным с впервые выявленным СД,
- беременность и лактация при сахарном диабете 2-го типа,
- наличие противопоказаний к назначению и неэффективность пероральных гипогликемизирующих препаратов,
- инфаркт миокарда (в составе поляризующей смеси).

Побочные эффекты при лечении инсулином: гипогликемия, аллергические реакции, инсулинорезистентность, постинъекционные инсулиновые липодистрофии.

Синтетические сахаропонижающие препараты применяются для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (2-й тип) с целью стимуляции секреции инсулина, повышения чувствительности тканей к инсулину и нормализации концентрации глюкозы в крови. Выделяют 5 групп этих препаратов (табл. 100).

Таблица 100

**Классификация, механизм действия и побочные эффекты
синтетических сахаропонижающих препаратов**

Препараты	Механизмы действия	Осложнения
<i>Средства, повышающие высвобождение эндогенного инсулина</i>		
Производные сульфанилмочевины – толбутамид (бутаамид), хлорпропамид (диабинез), глибенкламид (манинил), гликвидон (глюренорм), глипизид (минидиаб) и др.	Блокируют АТФ-зависимые K^+ -каналы β -клеток поджелудочной железы, вызывают деполяризацию мембран β -клеток, увеличивают поступление Ca^{++} внутрь β -клеток и повышают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы (то есть действуют подобно глюкозе, которая в клетках метаболизируется, способствует повышению внутриклеточного содержания АТФ и блокаде K^+ -каналов)	Диспепсия, нейротоксичность, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, холестаз, желтуха, увеличение массы тела, кумуляция. Истощение инсулиносекреторного резерва β -клеток и вторичная резистентность
Производные меглитинида – репаглинид (новонорм), натеглинид (старликс)	Блокируют K^+ -каналы β -клеток, увеличивают вход Ca^{++} в клетки и секрецию инсулина в ответ на прием пищи	Гипогликемия, крапивница, тошнота, рвота, запор, повышение уровня печеночных ферментов
Агонисты глюкагоноподобного пептида	Активируют рецепторы ГПП-1 (GPP-1 – инкретин), повышают	Образование антител и резистентность (эксена-

Препараты	Механизмы действия	Осложнения
ГПП-1 (инкретиномиметики прямого действия) – лираглутид (виктоза), эксенатид	секрецию инсулина и уменьшают секрецию глюкагона. Действуют кратковременно. Снижают аппетит и массу тела. Кардиопротекторное действие	тид). Снижение АД (повышают синтез NO)
Ингибиторы дипептидилпептидазы (инкретиномиметики непрямого действия) – семаглиптин	Нарушают инактивацию глюкагоноподобного пептида, в результате этого повышается секреция инсулина и понижается секреция глюкагона	Острый панкреатит

Средства, увеличивающие поступление глюкозы в ткани и гликолиз

Производные бигуанида – метформин (глюкофаж, сиофор)	Повышают поглощение глюкозы мышцами, анаэробный гликолиз, продукцию лактата и пирувата. Тормозят глюконеогенез; нарушают всасывание глюкозы в тонком кишечнике; снижают потребность в секреции инсулина, липогенез и уровень триглицеридов в крови; повышают липолиз и содержание свободных жирных кислот и глицерина в крови	Диспепсия, лактоацидоз, снижение массы тела, слабость
--	---	---

Средства, уменьшающие всасывание глюкозы в кишечнике

Акарбоза, воглибоза, миглитол	Подавляют всасывание глюкозы в тонком кишечнике (ингибируют α -глюкозидазы и расщепление полисахаридов до моносахаридов)	Метеоризм, диарея (результат газообразования при расщеплении сложных УВ микрофлорой толстого кишечника)
-------------------------------	---	---

Средства, повышающие чувствительность клеток к инсулину

Производные тиазолидиндиона – циклитазон, пиоглитазон, энглитазон, розиглитазон	Повышают чувствительность генов рецепторов тканей органов-мишеней к инсулину, захват и окисление глюкозы мышечной и жировой тканью. Уменьшают глюконеогенез в печени	Увеличение массы тела (активация липогенеза инсулином), поражение печени
---	--	--

Ингибиторы продукции глюкагона

Синтетический аналог амилина – прамлинтид	Подобно амилину нарушает секрецию глюкагона и вызывает гипогликемию. Замедляет опорожнение желудка и ускоряет наступление насыщения	Анорексия. Снижение секреции соматостатина
---	---	--

Показания к назначению препаратов сульфанилмочевины: диабет 2-го типа у больных старше 40 лет с нормальной массой тела и ненарушенной функцией почек (выводятся почками) при давности заболевания не более 5 лет; ранние стадии развития и легкие формы диабета 1-го типа (юношеского) в расчете на стимуляцию клеточного деления и истинной ремиссии; резистентный к инсулину диабет.

Показания к назначению производных меглитинида: диабет 2-го типа у больных с нормальной функцией печени, нарушениями функций почек (90% экскретируются печенью), не способных соблюдать режим питания.

Показания к назначению агонистов ГПП-1: диабет 2-го типа у больных с повышенной массой тела, ИБС и гипертензией. Эффект только при повышенном уровне глюкозы в крови (не зависит от приема пищи). Инъекции в любое время суток (1 раз в день). Не вызывает гипогликемических эпизодов. Блокаторы инактивации ГПП-1 назначают больным диабетом 2-го типа без нарушений эндокринных функций поджелудочной железы.

Показания к назначению бигуанидов: диабет 2-го типа у взрослых больных с нормальной функцией печени и почек при резистентности к препаратам сульфанилмочевины на фоне ожирения (активируют липолиз) и атеросклероза, в комбинации с инсулином у молодых больных.

Средства, уменьшающие всасывание глюкозы в кишечнике, применяют при диабете 2-го типа у пожилых больных с запорами, гиперинсулинемией, при употреблении в пищу сложных сахаров (крахмал, декстрины, сахароза); а также в комбинированной терапии диабета 1-го типа.

Для уменьшения резистентности к инсулину у больных ИНЗСД (2-й тип), гипертензией и атеросклерозом, с нормальной функцией печени назначают средства, повышающие чувствительность клеток органов-мишеней к инсулину: циглитазон, энглитазон и др.

Ингибиторы продукции глюкагона назначают тучным больным при 2-м типе сахарного диабета (оказывают анорексигенное действие).

Неотложные состояния и меры помощи при сахарном диабете

1. Гипергликемическая кома.

Применяются инсулины короткого действия. Взрослым по 0,2 ЕД/кг подкожно каждые 4 ч или 40 ЕД/л физраствора внутривенно капельно. Детям по 0,1 ЕД/кг в 200–500 мл физраствора внутривенно капельно. В глюкозе вводить не рекомендуется, так как она быстро метаболизируется, повышает диурез и вызывает потери электролитов Mg^{++} и K^{+} .

2. Гипогликемическая кома.

Применяют растворы глюкозы (20–40%) внутривенно (20–40 мл), эпинефрин подкожно (0,1% – 1 мл), глюкагон подкожно, внутримышечно (10 мг), гидрокортизон внутримышечно, внутривенно.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт. Инсулиновая гипогликемия у мышей.

Цель: наблюдать инсулиновую гипогликемию у мышей и купирование этого состояния глюкозой.

Ход опыта: опыт проводить на 3 голодных мышах. Двум мышам ввести внутривенно по 0,5 мл (20 ЕД) инсулина (третья – контрольная). Наблюдать в течение 20 мин. Одной из мышей, получившей инсулин, ввести внутривенно 1 мл 20% раствора глюкозы. Объяснить результаты опыта.

Сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. После операции удаления щитовидной железы больной стал жаловаться на общую слабость, сонливость, вялость, снижение работоспособности, ощущение холода. Назначенный препарат улучшил состояние больного, но спустя некоторое время у него появились потливость, сердцебиение, раздражительность и дрожание рук.

Какой препарат получал больной? Какова причина описанных явлений? Какие меры устранят наблюдаемые симптомы? Какие препараты можно назначить для коррекции в данных условиях?

Задача 2. В родильном отделении находятся две женщины: у одной – слабость родовой деятельности, у другой – угроза атонического послеродового кровотечения.

В какой дозе и как следует ввести окситоцин каждой из этих женщин?

Задача 3. У пожилого больного диагностирован сахарный диабет легкой степени тяжести 2-го типа.

Какие препараты вы выберете для лечения больного? Почему? Какие дадите ему рекомендации?

Тема 24. ГОРМОНЫ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТЕРОИДНОЙ ПРИРОДЫ. МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологические свойства стероидных гормональных препаратов и маточных средств, а также возможность управления уровнем обменных процессов, функциями внутренних органов и систем при эндокринной патологии и нарушениях неэндокринной природы, предупреждения нежелательной беременности, регуляции тонуса и сократительной активности миометрия.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологические и биохимические особенности гормональной регуляции организма;
- фармакологические характеристики гормональных препаратов стероидной природы и антигормональных средств;
- фармакологические свойства маточных средств.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата с учетом вида эндокринной патологии, тяжести эндокринных нарушений и сопутствующей патологии;
- выбрать путь введения и рассчитать дозу препарата с учетом локализации патологического процесса, массы тела и пола больного;
- выписать рецепты в разных лекарственных формах.

Мотивация. Знание препаратов этой группы необходимо для лечения заболеваний эндокринной и неэндокринной природы в качестве заместительной и фармакодинамической терапии, а маточных средств – в акушерской и гинекологической практике.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: преднизолон, фенотерол (партусистен), дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА), этинилэстрадиол, прогестерон, левоноргестрел (эскапел), тестостерона энантат, станозол, эргометрин, мифепристон, бекламетазон (бекломет аэрозоль), ретаболил.

Выписать рецепты по показаниям: при коллагенозных заболеваниях, при болезни Аддисона, при отеке Квинке, гипертрофии предстательной железы, раке молочной железы, при кахексии, для сохранения беременности, при повышенном тонусе матки, для стимуляции родов, для предупреждения беременности (контрацептив), при эндометриозе.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация гормональных препаратов коры надпочечников.
2. Глюкокортикоиды. Влияние на обменные процессы.
3. Механизмы противовоспалительного и противоаллергического, иммунодепрессивного и противошокового действия глюкокортикоидов.
4. Правила рациональной терапии глюкокортикоидами.
5. Показания и противопоказания к применению глюкокортикоидов.
6. Осложнения и механизмы их возникновения.
7. Минералокортикоиды. Характеристика дезоксикортикостерона.
8. Антагонисты кортикостероидов.
9. Гормональные препараты половых желез. Классификация эстрогенных, гестагенных и андрогенных препаратов.
10. Фармакологические свойства препаратов половых гормонов и их антагонистов. Показания и противопоказания к их применению.
11. Фармакология анаболических стероидов.
12. Механизмы действия гормональной контрацепции. Осложнения и противопоказания. Правила выбора гормонального контрацептива.
13. Маточные средства. Классификация, применение.
14. Практическое применение синтетических простагландинов.

Содержание занятия

Кроме гормональных препаратов и их синтетических аналогов в медицинской практике используются антагонисты кортикостероидов (митотан, амфенон, метирапон); антагонисты половых гормонов: антиэстрогены (кломифена цитрат, тамоксифен), антигестагены (даназол, мифепристон), антиандрогены (ципротерон ацетат, бусерелин, финастерид, бикалутамид и др.).

Классификация стероидных гормонов коры надпочечников (минералокортикоиды, глюкокортикоиды) и половых желез (эстрогены, прогестерон, андрогены) представлена в табл. 101.

Глюкокортикоиды оказывают влияние на все виды обмена, чем объясняется множество как терапевтических, так и побочных эффектов и осложнений.

Глюкокортикоиды обеспечивают приспособляемость организма к стрессу, переключая различные виды обмена на катаболизм, ускоряют образование адренорецепторов, катехоламинов и ферментов, участвующих в утилизации аминокислот, жиров и углеводов.

К терапевтическим эффектам глюкокортикоидов относятся: противовоспалительный, противоаллергический, иммунодепрессивный, противошоковый (табл. 102).

**Классификация гормонов стероидной природы
и их препаратов**

Гормоны	Препараты
Глюкокортикоиды: препараты естественных гормонов синтетические аналоги	Кортизон, гидрокортизон Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон (фторокорт), флуметазон (лоринден), флуоцинолон (синалар, флуцинар), бетаметазон (целестодерм), бекламетазон, будесонид
Минералокортикоиды: дезоксикортикостерон альдостерон	Дезоксикортикостерона ацетат, дезоксикортикостерона триметилацетат
Женские половые гормоны: эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол)	А. Стероидного строения: эстрадиола дипропионат, метилэстрадиол, этинилэстрадиол Б. Нестероидного строения: синэстрол, диэтилстильбэстрол
Прогестагены (прогестерон)	Прогестерон, норэтистерон (норколут), аллилэстренол (туринал), дезогестрел, гестоден
Мужские половые гормоны: андрогены (тестостерон, андростендион)	Синтетические аналоги андрогенов: тестостерона энантат, метилтестостерон, местронол, этилэстранол

**Механизм терапевтического действия и показания
к применению глюкокортикоидов**

Эффект	Механизм действия	Показания к применению
Противовоспалительный	Стабилизация мембран лизосом, торможение синтеза гиалуронидазы; блокада фосфолипазы А, «каскада» арахидоновой кислоты и снижение синтеза простагландинов; снижение синтеза медиаторов воспаления и кислых мукополисахаридов; уменьшение проницаемости капилляров и воспалительного экссудата; торможение миграции макрофагов (уменьшение инфильтрации и грануляции). Подавление альтерации, экссудации и пролиферации	Ревматизм, ревматоидный артрит, бурсит, воспалительные заболевания кожи (экзема и др.), воспалительные заболевания глаз (ириты, кератиты), отек мозга и др.

Эффект	Механизм действия	Показания к применению
Противоаллергический	Ингибирование секреции медиаторов аллергии за счет стабилизации мембран тучных клеток и базофилов, повышения содержания цАМФ и уменьшения цГМФ; снижение количества циркулирующих базофилов; подавление синтеза антител (катаболизм белка)	Анафилактический шок, отек Квинке, бронхиальная астма, сенная лихорадка, синдром Лайелла и др.
Иммунодепрессивный	Лимфопения (главным образом Т-клеточная); инволюция лимфоидной ткани (вилочковой железы, селезенки, лимфатических узлов)	Предупреждение отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей, лейкозы
Антитоксический, противошоковый	Понижение чувствительности тканей к воздействию токсических агентов; обеспечение длительной перестройки биохимических реакций с адаптацией организма к условиям стресса; восстановление нарушенной чувствительности адренорецепторов и стимулирование реакций, опосредованных катехоламинами; активация симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Возбуждение ЦНС	Анафилактический, кардиогенный, бактериально-токсический и другие виды шока, коллапс

В терапии используются синтетические глюкокортикоиды, так как они, в отличие от естественных, обладают минимальной минералокортикоидной активностью и оказывают более выраженное местное действие (особенно галоидсодержащие). Виды глюкокортикоидной терапии: заместительная (при надпочечниковой недостаточности), супрессивная (при адреногенитальном синдроме), фармакодинамическая (воспалительные и аллергические заболевания). Глюкокортикоиды по противовоспалительной активности можно расположить следующим образом: флуметазон > флуоцинолон > бетаметазон > дексаметазон > метилпреднизолон > триамцинолон > преднизолон > гидрокортизон > кортизон.

Антигормональные средства. Лекарственные средства, подавляющие секрецию кортикостероидов корой надпочечников (ингибиторы синтеза и действия кортикостероидов): митотан, метирапон, аминоглутетимид, кетоконазол, трилостан. Антагонист глюкокортикоидных рецепторов – мифепристон. В связи с выраженным влиянием на все виды обмена глюкокортикоиды вызывают побочные эффекты, часто тяжелые и опасные для здоровья и жизни пациентов (табл. 103).

**Механизмы возникновения осложнений
при лечении глюкокортикоидами**

Побочное действие	Механизмы возникновения	Методы предупреждения
Атрофия коры надпочечников	Супрессивный эффект глюкокортикоидов по механизму обратной связи	Прерывистые курсы, соблюдение суточного ритма
Стероидная язва желудка	Катаболические процессы в белковом обмене: снижение синтеза слизи, торможение пролиферации слизистой оболочки, повышение секреции желудочного сока	Прерывистые курсы, противоязвенное лечение
Стероидный диабет	Снижение связывания инсулина с рецепторами; стимуляция глюконеогенеза	Прерывистые курсы, противодиабетическая терапия
Кушингоидный синдром	Перераспределение жира в область лица и шеи	Прерывистые курсы
Остеопороз	Нарушение белковой матрицы костной ткани, снижение продукции кальцитонина, повышение продукции паратгормона и выведение ионов кальция	Анаболические стероиды, кальцитрин, соли кальция, витамин D
Отеки, потеря K^+	Минералокортикоидная активность	Гипонатриевая диета, калийсберегающие диуретики, препараты калия
Артериальная гипертензия	Минералокортикоидная активность, сенсibilизация рецепторов к катехоламинам	Диуретики – спиронолактон (верошпирон), гипотензивные препараты
Активация инфекций	Иммуносупрессивное действие	Иммуностимуляторы, антибактериальная терапия
Аритмии	Сенсibilизация рецепторов к катехоламинам, гипокалиемия	Препараты калия
Миопатия	Катаболизм мышечных белков, нарушение структуры нейромышечных синапсов	Соли калия, анаболики
Изменения психики	Ингибирование вторичного захвата катехоламинов, сенсibilизация адренорецепторов к катехоламинам, сдвиг электролитного баланса в ЦНС	Ограничение применения у больных с психозами в анамнезе, назначение психотропных препаратов

Для предупреждения осложнений необходимо соблюдать правила лечения глюкокортикоидами:

– назначать препараты строго по показаниям, подбирая минимально эффективную дозу, которую распределять в течение суток: $\frac{2}{3}$ суточной дозы – утром, $\frac{1}{3}$ – днем; назначать препараты прерывистыми курсами;

– во время лечения обогатить диету белками, K^+ и понизить содержание Na^+ , контролировать уровень сахара в крови; назначать антациды, анаболические средства, витамин D и препараты Ca^{++} ; повышать сопротивляемость организма и санировать очаги инфекции;

– выбирать оптимальную форму выпуска и путь введения препарата для предупреждения резорбтивного эффекта: при бронхиальной астме – аэрозольные ингаляторы (бекломет, пулмикорт), при конъюнктивите – глазные капли («Офтан-дексаметазон»), при воспалительных заболеваниях кожи – мази, кремы, лосьоны (флуоцинолона ацетонид, триамцинолона ацетонид);

– при отмене препарата дозу понижать постепенно в течение 7 дней;

– при необходимости назначать стимуляторы глюкокортикоидной функции коры надпочечников (этимизол, кортикотропин).

Минералокортикоиды. Практическое значение имеет дезоксикортикостерона ацетат, который, регулируя водно-солевой обмен, подобно АДГ, используется для лечения болезни Аддисона (гипофункция коры надпочечников).

Женские половые гормоны вырабатываются яичниками (эстрадиол, эстрон), плацентой (эстриол) и желтым телом (прогестерон). Они представлены в табл. 104.

Таблица 104

**Основные функции женских половых гормонов
и показания к назначению препаратов**

Функция	Препараты	Показания
Дифференцировка женских половых органов, развитие вторичных половых признаков, рост фолликулов и железистого эпителия матки Разрыв фолликула, сохранение беременности (обеспечение имплантации, снижение тонуса матки), рост молочных желез в период беременности	Эстрогены: этинилэстрадиол, эстропипат, эстрадиола дигидропионат, эстрон Прогестагены: прогестерон, медроксипрогестерон, норэтистерона ацетат, дезогестрел и др.	Эндокринное бесплодие, гипофункция яичников, климактерические расстройства, остеопороз, рак предстательной железы Угроза выкидыша на ранних сроках беременности, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, пероральная контрацепция, рак молочной железы и эндометрия

Противопоказания к назначению препаратов женских половых гормонов. Эстрогены: гепатит и цирроз печени, опухоли и воспалительные заболевания репродуктивных органов, гиперкоагуляция, флебиты, артериальная гипертензия, беременность. Гестагены: тяжелые поражения печени и почек, индивидуальная непереносимость, заболевания ЦНС.

Антиэстрогены (кломифенцитрат, тамоксифен, торемифен, ралоксифен) используются для лечения поликистоза яичников, эстрогензависимого рака молочной железы и эндометрия; кломифенцитрат для оценки гормональных нарушений у мужчин, а антигестагены – для прерывания беременности на всех сроках по медицинским показаниям (мифепристон), лечения эндометриоза, гинекомастии и преждевременного полового созревания (диеногест). Пероральные контрацептивы содержат комбинацию эстрогенов и гестагенов в различных соотношениях или только гестагены и используются для предупреждения беременности, лечения и предупреждения нарушений менструального цикла, климактерических расстройств (табл. 105, 106, 107).

Таблица 105

Классификация гормональных контрацептивов

Состав	Содержание эстрогена и гестагена
Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)	Содержат эстроген и гестаген в разных соотношениях (монофазные и многофазные)
Минипили* и посткоитальные** оральные контрацептивы	*Содержат минимальные дозы гестагена – континуин, экслютон, микронор, микролют **Содержат большие дозы гестагена – левоноргестрел (эскапел), мефепристон (10 мг)

Механизм действия контрацептивов заключается в блокаде овуляции, торможении секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (предотвращение созревания фолликула). Цервикальная слизь становится относительно непроходимой для спермы. Снижается восприимчивость эндометрия к бластоцисту.

Осложнения при применении оральных контрацептивов: тромбозы и тромбоэмболии (для курящих женщин), артериальная гипертензия, атерогенный эффект (гестагены), увеличение массы тела, холестатическая желтуха.

* Женщинам, которым противопоказаны эстрогены; после аборта, родов, кормящим грудью.

** Нерегулярные половые акты; в случаях сексуального насилия.

Таблица 106

Классификация комбинированных оральных контрацептивов

Дозирование	Препараты
Высокодозированные – таблетка содержит более 35 мкг этинилэстрадиола – применяются с лечебной целью	Хлоэ, диане-35, димулен, триквилар
Низкодозированные – таблетка содержит 30–35 мкг этинилэстрадиола	Жанин, линдинет-30, силест, минизистон, марвелон
Микродозированные – таблетка содержит 15–25 мкг этинилэстрадиола (нет необходимости учитывать гормональный фенотип, практически не вызывают побочных эффектов)	Джес, минизистон 20 фем, ярина, линдинет-20

Таблица 107

**Клиническая классификация оральных контрацептивов
в зависимости от схемы применения**

Группа	Состав	Препараты	Показания
Монофазные	Равномерное содержание эстрогена и гестагена на протяжении всего овариально-менструального цикла	Диане-35, жанин, ярина	Повышенный уровень мужских половых гормонов, акне, жирная кожа, выпадение волос, нарушение менструального цикла. Для предупреждения беременности. Предупреждение прибавки массы тела за счет задержки жидкости, предменструальный синдром
Бифазные	10 таблеток с преобладанием эстрогена и 11 таблеток с преобладанием гестагена	Антеовин	Для предупреждения беременности
Трехфазные	Длительность всех трех фаз различна (определяется фирмой-изготовителем)	Триквилар, тризистон	Препараты резерва при появлении признаков эстрогенной недостаточности – плохой контроль цикла, сухость влагалища, снижение либидо. Для предупреждения беременности

Примечание. Курящим пациенткам старше 35 лет КОК противопоказаны.

Мужские половые гормоны. Основным андрогеном человека является тестостерон. Наиболее важные его эффекты: участие в эмбриогенезе, стимуляция развития первичных и вторичных половых признаков, активация либидо и потенции, анаболическое действие. Анаболические препараты – синтетические аналоги андрогенов, частично лишённые андрогенных свойств.

Антиандрогены (ципротерон ацетат, бикалутамид) способны конкурентно связываться с рецепторами андрогенов, обладают гестагенной актив-

ностью и антигонадотропным действием. Основное применение препаратов этих групп представлено в табл. 108.

Таблица 108

**Показания к назначению андрогенов, антиандрогенов
и анаболических препаратов**

Препараты	Показания
<i>Андрогены:</i> тестостерона пропионат и энантат, метилтестостерон, тестенат, тетрастерон (сустанон-250)	Первичный и вторичный гипогонадизм, мужской климакс, некоторые формы импотенции, рак молочной железы
<i>Антиандрогены:</i> ципротерона ацетат	Патологическая гиперсексуальность у мужчин, гирсутизм, акне, андрогенное облысение у женщин, преждевременное половое созревание
<i>Анаболические препараты</i> Стероидные: метандростенолон, оксандролон, станазол, ретаболил, феноболин Нестероидные: калия оротат, фолиевая кислота, инозин	Кахексия, остеопороз, диабетическая микроангиопатия, хроническая коронарная недостаточность, апластическая анемия После длительной терапии кортикостероидами

Противопоказания к назначению андрогенов: рак предстательной железы, поражения печени, гинекомастия.

Маточные средства ослабляют или усиливают сокращение матки. Применяются для сохранения беременности, стимуляции родов и остановки маточных кровотечений (табл. 109).

Таблица 109

Классификация маточных средств

Группа	Препараты
<i>Родостимулирующие средства (усиливают ритмические сокращения матки – утеротонические)</i>	
Гормональные	Окситоцин до 5 ЕД (по 1 ЕД через каждые 15 мин) и его синтетический аналог карбетоцин (пабал)
Простагландины	Карбопрост (Pg F _{2α}), мизопростол (Pg E ₁), динопрост (Pg F _{2α}), динопростон (Pg E ₂)
<i>Сенсибилизаторы к окситоцину</i>	
Эстрогены	Этинилэстрадиол, синэстрол (гексэстрол)

Группа	Препараты
<i>Средства для вынашивания беременности (ослабляют ритмические сокращения матки – токолитики)</i>	
Гестагены	Прогестерон, туринал
Витаминопрепараты	Витамин Е (токоферол)
Антагонисты рецепторов вазо- прессин/окситоцин	Атозибан (трактоцил)
β_2 -Адреномиметики	Ритодрин (премпар, ютопар), тербуталин (бри- канил, тербутол), сальбутамол (сальбупарт)
Донаторы оксида азота	Пластыри (диски) с нитроглицерином
Антагонисты кальция	Нифедипин
Вещества, снижающие синтез про- стагландинов	Индометацин
Конкуренты кальция	Сульфат магния
<i>Вещества для инволюции матки и остановки гипотонических маточных кровотечений (вызывают тонические сокращения матки)</i>	
Для ускорения отделения последа, инволюции матки и остановки атоничных послеродовых кровоте- чений	Гормонотерапевтические: окситоцин (по 3–5 ЕД 3 раза в день) Алкалоиды спорыньи: метилэргометрин, эрго- метрина малеат; демокситоцин (сандопарт) (по 1 таблетке за щеку или под язык каждые 30 мин)
Для лечения хронических маточ- ных кровотечений (в гинекологии)	Синтетические: прегнантол (гравитол), котар- нина хлорид (стиптицин) Растительные: настойка листьев барбариса, экстракт травы пастушьей сумки
<i>Вещества для раскрытия шейного канала (снижают тонус шейки матки)</i>	
Простагландины	Карбопрост (хемабат), мизопропрост, дино- прост, динопростон
М-холиноблокаторы	Атропин (в шейку матки)

Противопоказания к назначению утеротонических средств: неполное раскрытие шейки матки, поперечное или косое положение плода, несоответствие размеров плода и родовых путей, наличие послеоперационных рубцов на матке.

Простагландины – гормоноподобные вещества, регулирующие клеточный метаболизм.

Сравнительная характеристика и показания к назначению простагландинов представлены в табл. 110.

**Сравнительная характеристика и показания
к назначению простагландинов**

Препарат	Эффекты	Показания к назначению
Карбопрост (Pg F _{2α})	Взаимодействует со специфическими рецепторами миометрия, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция и, как следствие, к маточным сокращениям	Для лечения послеродовых кровотечений в связи с атонией матки, когда не удается контролировать кровотечение традиционными методами
Мизопропростол (Pg E ₁)	Уменьшает секрецию соляной кислоты, стимулирует секрецию бикарбоната и слизи, обладает цитопротекторным действием	Предупреждение язвенного действия нестероидных противовоспалительных препаратов
Диноппростон (Pg E ₂)	Стимулирует сократимость миометрия, расслабляет шейку матки, расширяет периферические сосуды, увеличивает почечный кровоток, понижает тонус бронхов	Стимуляция родов при артериальной гипертензии (уменьшает высвобождение катехоламинов), прерывание беременности по медицинским показаниям
Диноппрост (Pg F _{2α})	Стимулирует ритмическую сократимость миометрия, расслабляет шейку матки, повышает АД и тонус бронхов, увеличивает высвобождение КА, вызывает спазм коронарных артерий	Стимуляция родов, прерывание беременности по медицинским показаниям

Учебно-исследовательская работа студентов

Во время занятия студенты делают 10-минутные реферативные сообщения по темам, предложенным заранее. Проводится обсуждение докладов.

Темы рефератов.

1. Глюкокортикоиды. Основные механизмы действия.
2. Показания к назначению, правила лечения, основные осложнения при использовании глюкокортикоидов.
3. Современные представления о простагландинах.
4. Анаболические стероиды. Теоретические и практические аспекты использования. Возможные осложнения.
5. Гормональная контрацепция. Механизмы контрацепции. Противопоказания и осложнения.

Опыт 1. Влияние глюкокортикоидов на воспалительную реакцию кожи.

Цель: доказать противовоспалительные свойства глюкокортикоидов.

Ход опыта: четырем крысам, две из которых в течение 5 дней получали гидрокортизон в дозе 2 мг на 100 г массы, ввести внутрикожно в область живота 0,05 мл скипидара и внутривенно 1 мл 0,5% краски эванс голубой. Через 20 мин крыс декапитировать, шкурки снять и осмотреть их с внутренней стороны. Измерить величину очага воспаления (по размерам окрашенного участка кожи) и степень его (по интенсивности окраски).

Объяснить механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов.

Опыт 2. Влияние глюкокортикоидов на развитие отека легких, вызванного хлоридом аммония.

Цель: выяснить антитоксическое действие глюкокортикоидов.

Ход опыта: двум опытным крысам, получавшим гидрокортизон в течение 3 дней 2 мг на 100 г массы, и двум контрольным – равный объем изотонического раствора, ввести внутривенно 1% раствор хлорида аммония в дозе 0,75 мг/г массы. Наблюдать за состоянием крыс. У погибших удалить легкие и определить в них наличие отека (по цвету, внешнему виду, массе).

Объяснить полученные данные. Оценить практическое значение выполненного эксперимента.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. В отделение гинекологии поступила больная Р., 43 лет, с нарушением менструального цикла. В молочной железе справа пальпируется уплотнение.

Возможно ли назначение этой пациентке эстрогенных препаратов или для этого требуется дополнительное обследование?

Задача 2. У больного В., 47 лет, после длительного применения преднизолона по поводу астматического статуса появились жалобы на слабость, утомляемость, черный стул. Объективно пациент бледен, конъюнктивы бледно-розовые.

Какое побочное действие вызвал преднизолон?

Тема 25. ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Цель занятия: изучить особенности применения лекарственных препаратов у беременных, кормящих женщин и новорожденных, их влияние на эмбрион и плод.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- физиологические особенности беременных и кормящих женщин и новорожденных;
- эмбриотоксическое и тератогенное действие некоторых препаратов;
- принципы фармакотерапии некоторых заболеваний у беременных, кормящих женщин и новорожденных;
- фармакологическую характеристику препаратов, применяемых для лечения беременных и кормящих женщин и новорожденных.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата для лечения беременных и новорожденных с учетом абсолютных и относительных противопоказаний и вида патологии;
- выбрать дозу препарата с учетом возраста и других особенностей пациента (сроки беременности, наличие сопутствующей патологии и др.);
- выбрать путь введения препарата с учетом локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания;
- выписать рецепты в соответствии с существующими правилами прописи.

Мотивация. Знание особенностей воздействия лекарственных препаратов на организм беременной и кормящей женщин, эмбрион и плод, а также на организм новорожденного необходимо в акушерской и педиатрической практике, в практике семейного врача.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: фенobarбитал, окситоцин, сульфат магния, партусистен, индометацин, гепарин, этимизол, сигетин, дипиридамол, бензилпенициллин, метациний (метацин), метоклопрамид (церукал), бромокриптин.

Выписать рецепты по показаниям: для лечения гипертонической болезни у беременных, при рвоте беременных, для лечения эклампсии, для лечения пневмонии у беременных (антибиотик), для лечения тромбоза у беременных (препарат, не проникающий через гематоплацентарный барьер), для улучшения маточно-плацентарного кровотока, для лечения гипербилирубинемии новорожденного, при асфиксии новорожденного, при незара-

щении боталлова протока у недоношенного новорожденного, для лечения послеродового эндометрита кормящей матери (препарат, не проникающий в молоко), для инволюции матки кормящей матери, для усиления лактации, для подавления лактации, при преждевременных родах для подавления родовой деятельности, для родостимуляции.

Вопросы для самоподготовки

1. Физиологические особенности беременных и кормящих женщин, плода и новорожденного.
2. Факторы, влияющие на концентрацию лекарственных средств в организме плода.
3. Критические периоды в развитии плода, отличающиеся повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам.
4. Правила назначения лекарственных препаратов беременным женщинам.
5. Классификация лекарственных препаратов по риску эмбриотоксического и тератогенного действия.
6. Препараты выбора и особенности применения у беременных женщин химиотерапевтических, противовоспалительных и гипотензивных средств, антикоагулянтов, витаминов, противорвотных препаратов.
7. Общие правила фармакотерапии кормящих матерей.
8. Лекарственные средства, влияющие на секрецию молока.
9. Факторы, влияющие на переход лекарственных препаратов в молоко матери.
10. Факторы, определяющие эффект препаратов у новорожденных.
11. Побочные действия препаратов у ребенка при приеме их кормящей матерью.

Содержание занятия

1. Фармакология беременных (влияние лекарственных препаратов на эмбрион и плод).

Физиологические процессы в организме беременных женщин изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов (табл. 111).

Лекарства, принимаемые беременной женщиной, могут вызвать нежелательные эффекты:

- эмбриотоксический – повреждение неимплантированного blastocysta (1–2 нед беременности), что приводит к гибели эмбриона или рождению ребенка с множественными пороками развития (барбитураты, салицилаты, антиметаболиты, никотин и др.);
- тератогенный – нарушение нормального развития плода в стадию органогенеза с 3-й по 13-ю неделю беременности;
- фетотоксический – результат воздействия лекарств на зрелый плод после 13-й недели беременности, приводящий к перинатальной патологии.

**Физиологические изменения в организме беременных женщин
и особенности фармакокинетики лекарственных препаратов**

Изменения в организме беременных	Особенности фармакокинетики
Понижается моторика и секреция ЖКТ	Замедление всасывания плохо растворимых препаратов
Увеличивается объем циркулирующей крови и внеклеточной жидкости, почечного кровотока и фильтрации	Увеличение всасывания растворимых препаратов за счет длительного нахождения в ЖКТ
Снижается количественное и качественное состояние альбуминов	Снижение плазменной концентрации лекарственных препаратов
Изменяется активность печеночных ферментов	Увеличение свободной фракции лекарственных препаратов
Уменьшается приток крови к мышцам таза и бедер	Изменение скорости метаболизма лекарственных препаратов Снижение скорости абсорбции препаратов при внутримышечном введении

Лекарственные препараты отличаются по степени опасности развития нежелательного действия на эмбрион и плод (табл. 112).

**Классификация лекарственных препаратов по риску развития
эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического действия**

Препараты	Действие на эмбрион и плод
<i>Препараты высокого риска (их применение требует прерывания беременности)</i>	
Цитостатики (метотрексат, циклофосфамид, винкристин, фторурацил)	Нарушают обмен фолиевой кислоты, на ранних сроках вызывают гибель эмбриона, на поздних – деформацию лицевой части черепа плода
Антимикотические и противоопухолевые антибиотики (актиномицин, рубомицин)	Эмбриотоксическое действие
Иммунодепрессанты (азатиоприн, имуран)	Задержка внутриутробного развития, инфицирование
Диэтилстильбэстрол	Нарушение развития репродуктивных органов
<i>Препараты значительного риска, применение которых в первые 3–13 нед беременности может явиться причиной гибели эмбриона и самопроизвольного выкидыша</i>	
Антибиотики: аминогликозиды, тетрациклины, рифампицины	Нарушают строение скелета, поражают нервную систему

Препараты	Действие на эмбрион и плод
Антипротозойные препараты: ами- нохинолины (делагил, плаквенил, хлорохин, хинин)	Потеря слуха
Противосудорожные препараты: фенитоин (дифенин), финлепсин, фенобарбитал	Задержка внутриутробного развития, наруше- ние строения лицевого черепа, аномалии разви- тия сердца и половых органов, отсутствие ног- тей
АКТГ	Расщепление твердого нёба
Стероидные противовоспалитель- ные средства	Катаракта, гипоплазия надпочечников, задерж- ка внутриутробного развития
Нестероидные противовоспали- тельные препараты	Преждевременное заращение боталлова прото- ка
Нейролептики	Гепатотоксическое действие, ретинопатии
Антикоагулянты непрямого дейст- вия: аценокумарол (синкумар), пе- лентан, варфарин	Геморрагии плода, гипоплазия носа, укороче- ние рук, атрофия глаз, катаракта, аномалии кост- тей
Антитиреоидные препараты: тиа- мазол (мерказолил), йодиды	Врожденный гипотиреозидизм

Препараты умеренного риска

*(наиболее опасны в период от 3 до 10 нед беременности,
у юных и стареющих женщин, при патологии печени и почек)*

Антибактериальные (сульфанила- миды)	Гемолитическая желтуха новорожденных
Антипротозойные препараты: мет- ронидазол, фазижин	Эмбриотоксическое действие
Эстрогены и прогестины	Нарушение развития сердца и конечностей, псевдогермафродитизм у мальчиков
Гормональные противозачаточные препараты	Синдром VACTERL – вертебральные, аналь- ные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное развитие конечностей

Препараты, которые можно назначать беременным

1. Химиотерапевтические средства:

- на 1–3-м месяце беременности: пенициллины, цефалоспорины, линко-
мицин, фузидин;
- на 4–8-м месяце беременности: пенициллины, цефалоспорины, линко-
мицин, фузидин, сульфаниламиды, нитрофураны, невиврамон;
- на последних неделях беременности: пенициллины, цефалоспорины,
линкомицин, фузидин.

2. Противовоспалительные средства (табл. 113).

Противовоспалительная терапия у беременных

Препараты	Побочное действие	Применение
Салицилаты	Перенашивание беременности, слабость родовой деятельности, кровотечения у матери и плода, нарушение дыхания новорожденных	Могут назначаться в дозах менее 3 г/сут, за 4 нед до предполагаемых родов – прекращение терапии
Другие нестероидные противовоспалительные средства	Перенашивание беременности, слабость родовой деятельности, преждевременное закрытие боталлова протока, легочная гипертензия	Могут назначаться минимально эффективные дозы
Глюкокортикоиды	Расщепление нёба, недостаточность надпочечников	Назначают в малых дозах

3. Антигипертензивные препараты: эналоприл, β -адреноблокаторы (в малых дозах).

4. Препараты, угнетающие ЦНС.

Для обезболивания родов предпочтителен предлон (виадрил), медленно проходящий через плаценту и быстро метаболизирующийся.

Не рекомендуются эфир, хлороформ, закись азота, которые быстро проникают через плаценту, угнетают дыхательный центр новорожденного.

Морфин, барбитураты, бензодиазепины быстро проникают через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (их концентрация в ЦНС плода выше, чем у беременной).

5. Препараты, понижающие свертываемость крови.

Предпочтительнее применять гепарин, который в отличие от непрямых антикоагулянтов не проникает через плаценту.

При назначении лекарственных препаратов беременным женщинам следует:

- корректировать разовую дозу, кратность и путь введения препаратов в связи с изменением их фармакокинетики;
- учитывать существенные отличия фармакодинамических эффектов препаратов у матери и плода;
- учитывать критические периоды в развитии плода.

Женщинам детородного возраста не следует назначать препараты с выраженным тератогенным или эмбриотоксическим действием без строгих показаний и надежной контрацепции.

Патологические состояния при беременности, требующие медикаментозной терапии

Угрожающий выкидыш раннего срока. На всех этапах назначают спазмолитики, токолитики, препараты, улучшающие микроциркуляцию и маточно-плацентарный кровоток.

Профилактические мероприятия (невынашивание в анамнезе) – токоферола ацетат, витамины (С, В), глюкоза. При появлении схваткообразной боли – прогестерон, магния сульфат (25% раствор), гонадотропин хорионический; при появлении кровянистых выделений – микрофоллин.

Рвота беременных – метоклопрамид (церукал), дроперидол, натрия оксibuтират 20% раствор внутривенно («медикаментозный сон» в комплексной психотерапии), антигистаминные препараты, витамины С и группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), магния сульфат 25% раствор 10 мл в 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, натрия гидрокарбонат 4% раствор 200 мл внутривенно капельно. Инфузионная терапия проводится в тяжелых случаях.

Эклампсия. Для профилактики и лечения используют наркотические анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, спазмолитики, антиадренергические средства.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока является опасной патологией беременности и требует строгого выбора препарата. С учетом клинических проявлений могут быть назначены:

- препараты, улучшающие маточно-плацентарное и фетоплацентарное кровообращение: сосудорасширяющие средства (партусистен, ритодрин, аминофиллин) и нормализующие микроциркуляцию дипиридамола (курантил), реополиглюкин, гепарин;

- средства, регулирующие метаболические процессы: активирующие гликолиз путем усиления энергообразования и первичного фосфорилирования глюкозы (инсулин, АТФ, кокарбоксилаза) и активности основных ферментов гликолиза (натрия гидрокарбонат, димеркаптол (унитиол)); активирующие метаболические реакции цикла Кребса (натрия оксibuтират, цитохром С, хлорпромазин); снижающие потребление кислорода (натрия оксibuтират); нормализующие кислотно-основное равновесие трометамол (трисамин);

- средства, действующие на центральные механизмы регуляции – стимуляторы дыхательного центра (этимизол, аналептическая смесь).

II. Фармакология новорожденных.

Физиологические особенности новорожденных и особенности фармакокинетики:

- лучше всасываются алкалоиды и основания, хуже – кислоты из-за высокого рН желудочного сока;

- легко всасываются через тонкую, хорошо васкулированную кожу жирорастворимые препараты;

- в плазме крови содержится меньше белков, что обуславливает увеличение свободной фракции интенсивно связывающихся с белками препаратов (например, дигитоксина);

- легко образуется метгемоглобин и происходит гемолиз эритроцитов, особенно при введении сульфаниламидов, ацетаминофена (парацетамол);

– незначительное количество жиров в организме приводит к созданию более высоких концентраций в плазме липофильных препаратов и низких концентраций – гидрофильных препаратов;

– вещества, элиминирующиеся почками, выводятся медленнее и должны назначаться с меньшей кратностью, особенно в течение первых 7–10 дней после рождения (аминокапроновая кислота, кромоглициевая кислота (интал) и др.);

– незрелость многих ферментов требует осторожности при введении препаратов, метаболизирующихся в печени. Фенобарбитал, фенитион (дифенин), кофеин, аминофиллин (эуфиллин), рифампицин являются гепатоиндукторами, а индометацин, хлорамфеникол (левомицетин), циметидин – ингибиторами печеночных ферментов.

III. Фармакология кормящих матерей.

Правила фармакотерапии кормящих матерей:

– назначать препараты, не проникающие в молоко матери или не оказывающие вредного действия на ребенка;

– прием препаратов должен строго контролироваться врачом;

– ухудшение состояния здоровья матери может оказать более неблагоприятное влияние на ребенка, чем фармакотерапия матери;

– прием кормящей матерью лекарственного препарата непосредственно во время кормления или сразу после него приведет к снижению его концентрации в молоке ко времени очередного кормления грудью.

Лекарственные средства, влияющие на секрецию молока

Усиливают: окситоцин и его аналоги, никотиновая, глутаминовая, аскорбиновая кислоты, тиамин, пиридоксин, пророксан (пирроксан), токоферол ацетат, метоклопрамид (церукал), аминофиллин (эуфиллин).

Угнетают: эстрогены, прогестерон, L-ДОПА, оральные контрацептивы, бромкриптин, эфедрин, фуросемид, эпинефрин, этанол, эргокриптин, метацин.

Особенности применения лекарственных средств у лактирующих женщин представлены в табл. 114.

Таблица 114

Лекарственная терапия у лактирующих женщин

Могут применяться (не экскретируются в молоко матери или не всасываются)	Противопоказаны (описаны серьезные побочные реакции)
Ибупрофен, напроксен, мефенамовая кислота, ацетаминофен (парацетамол), салицилаты, противогрибковые антибиотики, цефалоспорины, макролиды, метронидазол, бензилпенициллин, бензодиазепины, фенотиазины, барбитураты, отхаркивающие препараты, ингаляционные бронхолитики	Индометацин, тетрациклины, антикоагулянты непрямого действия, соли лития, йодиды и эстрогены в больших дозах, противоопухолевые препараты, атропин, эрготамин, налидиксовая кислота, амантодин (мидантан), резерпин

При приеме лекарственных препаратов кормящей матерью могут возникнуть осложнения и побочные эффекты (табл. 115).

Таблица 115

Побочные действия лекарственных препаратов на новорожденного при приеме их кормящей матерью

Препарат	Побочные эффекты
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Теofilлин	Повышение возбудимости, крик, тахикардия
Теобромин	Тахикардия, мочегонный эффект
Резерпин	Набухание слизистой оболочки носа, нарушение дыхания, угнетение ЦНС, сонливость
Магния сульфат	Понос, мышечная слабость, вялость, торможение дыхательного центра
Листья сенны, кора крушины	Понос, колики в животе
Атропин	Угнетение дыхания, сонливость
Циметидин	Увеличение секреции пролактина, размеров молочной железы
Диазепам	Угнетение ЦНС, дыхания, снижение массы тела
Хлорамфеникол (левомецетин)	Угнетение кроветворения, анемия, гипотрофия, дисбактериоз
Тетрациклины	Нарушение развития зубов, костной ткани, дисбактериоз
Триметоприм	Анемии, нарушения функции ЖКТ
Аминогликозиды	Ототоксический эффект у детей с поносом и (или) воспаление слизистой оболочки ЖКТ
Невиграмон	Гепатотоксичность
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, образования метгемоглобина
Бутамид, хлорпропамид	Гипогликемия, олигурия
Глюкокортикоиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, образования метгемоглобина
Противоопухолевые средства	Угнетение кроветворения, нарушение функции ЖКТ, повышение риска инфекции
Соли лития	Цианоз, гипотензия, гипотермия
Алкалоиды спорыньи	Понос, рвота, бледность кожи и слизистых оболочек, судороги
Фенобарбитал	Сонливость
Этанол	Угнетение ЦНС, дыхания, гипогликемия, снижение свертываемости крови, псевдокушингоид
Наркотические анальгетики	Угнетение дыхания
Салицилаты (длительно)	Геморрагии, нарушения дыхания, ацидоз

Тема 26. ВИТАМИННЫЕ И АНТИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ФЕРМЕНТНЫЕ И АНТИФЕРМЕНТНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить фармакологические свойства витаминных и ферментных препаратов и усвоить показания к их применению при витаминной и ферментной недостаточности и в терапии различных заболеваний.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

– физиологическую роль и участие витаминов в регуляции обменных процессов;

– классификацию и фармакологические свойства витаминных препаратов;

– правила витаминотерапии;

– антивитаминные препараты, их применение;

– показания и противопоказания при назначении витаминных препаратов;

– гипервитаминозы, меры помощи;

– участие ферментов в обменных процессах;

– классификацию и фармакологические свойства ферментных и антиферментных препаратов.

Студент должен уметь:

– обосновать выбор препарата с учетом вида патологии, абсолютных и относительных противопоказаний;

– правильно выбрать дозу и путь введения препарата с учетом возраста, пола, наличия сопутствующей патологии;

– выписать рецепты в соответствии с существующими правилами прописи.

Мотивация. Участие витаминов и ферментов в регуляторных процессах позволяет широко использовать их для лечения гипо- и авитаминозов, ферментопатий и различных заболеваний врачами всех специальностей.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: эргокальциферол, ретинола ацетат, токоферола ацетат, тиамин бромид, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин, фолиевая кислота, пантотенат кальция, никотиновая кислота, аскорбиновая кислота, аскорутин, компливит, трипсин, пепсин, сок желудочный натуральный, рибонуклеаза, альтеплаза (актилизе), анистреплаза (эминаза), креон, фестал, аprotинин (контрикал, гордокс), аллопуринол (зилорикс), гиалуронидаза (лидаза).

Выписать рецепты по показаниям: при мегалобластической анемии, рахите, полиневрите, пеллагре, гемералопии, склонности к кровотечениям.

ниям на фоне пониженной проницаемости капилляров, передозировке эргокальциферола, анемии у больного дифиллоботриозом, гипоацидном гастрите, ахилии, остром панкреатите, хроническом холецистопанкреатите, подагре, контрактуре суставов, бронхите с трудноотделяемой мокротой, для профилактики цинги, при гастрите (осложненном хеликобактерной инфекцией), при артериальной гипертензии (осложненной хронической почечной недостаточностью).

Вопросы для самоподготовки

1. Роль витаминов в регуляции обменных процессов.
2. Классификация витаминных препаратов.
3. Фармакологические свойства витаминных препаратов.
4. Побочные явления, возникающие при длительном применении витаминов.
5. Гипервитаминоз. Меры помощи.
6. Коферменты, показания к применению.
7. Классификация ферментных препаратов по клиническому применению.
8. Антиферментные препараты, показания к применению.
9. Ингибиторы протонной помпы, показания к применению.
10. Классификация ингибиторов АПФ по физико-химическим свойствам.

Содержание занятия

Витаминные средства. Действующим началом этих препаратов являются витамины, необходимые для нормальной жизнедеятельности, роста и развития человека.

Витаминные и коферментные препараты необходимы для обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме, так как участвуют в процессах биологического катализа. Витамины используются для построения коферментов или представляют собой готовые формы коферментов (табл. 116).

Таблица 116

Биологическая роль витаминных и коферментных препаратов

Витамины	Название кофермента	Биологические эффекты
<i>Водорастворимые витамины</i>		
Тиамин (витамин В ₁)	Кокарбоксилаза	Тиаминпирофосфат – кофермент, являющийся переносчиком альдегидных групп
Рибофлавин (В ₂)	Рибофлавин-мононуклеотид, флавионат	Участвуют в клеточном дыхании

Витамины	Название кофермента	Биологические эффекты
Никотиновая кислота (витамин РР)	Коферменты (НАД и НАДФ)	Влияет на обмен липидов, оказывает антиатерогенный эффект, гиполипидемическое средство
Рутин (витамин Р)	Флавоноиды (гликозиды)	Участвует в окислительно-восстановительных процессах, тормозит действие гиалуронидазы
Пантотеновая кислота (кальция пантотенат, кальципан)	Кофермент А (КоА)	Участвует в переносе ацетильных групп
Пиридоксин (витамин В ₆)	Пиридоксальфосфат	Переносчик аминокислот
Фолиевая кислота (витамин В ₉ , птероилглутаминовая кислота)	Тетрагидрофолиевая кислота	Переносчик метильных групп, участвует в синтезе РНК и ДНК
Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	Метилкобаламин, дезоксиаденозилкобаламин	Переносчик алкильных групп, синтез нуклеотидов
Аскорбиновая кислота (витамин С)	—	Участвует в гидроксилировании и окислительно-восстановительных процессах
Кальция пангамат (витамин В ₁₅ , кальгам)	—	Донатор метильных групп, содержит ионы Са, повышает усвоение кислорода тканями
<i>Жирорастворимые витамины</i>		
Ретинол (витамин А)	—	Возбуждает сенсорное образование сетчатки, стимулирует рост эпителия, участвует в синтезе белков, ферментов
α-Токоферола ацетат (витамин Е)	—	Активный антиоксидант, обеспечивает транспорт электронов (защита мембранных липидов)
Эргокальциферол (D)	—	Обмен кальция и фосфора
Витамины группы К: фитоменадион (К ₁), викасол (К ₃ , менадион, натрия бисульфит)	—	Кофактор в реакциях карбоксилирования, обеспечивает перенос электронов
Липоевая кислота	—	Активирует аэробные процессы трансформации пирувата до ацетил-КоА и СО ₂
Карнитин	—	Обеспечивает перенос остатков жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий

Основные фармакологические свойства и область применения витаминных препаратов представлены в табл. 117.

Таблица 117

**Фармакологическая характеристика
витаминных препаратов**

Препарат	Фармакологические свойства	Показания к применению
<i>Жирорастворимые витамины</i>		
Ретинола ацетат (витамин А)	Обостряет сумеречное зрение, улучшает функциональное состояние эпителиальной ткани, стимулирует работу щитовидной железы, коры надпочечников; стимулирует процессы роста	Ксерофтальмия, гемералопия, ожоги, отморожения, кожные болезни
Эргокальциферол (витамин D)	Ускоряет процесс образования костной ткани, повышает АД, стимулирует работу гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, увеличивает всасывание ионов Са, уменьшает выведение фосфатов почками	Профилактика и лечение рахита, кариес зубов, перелом костей
Токоферола ацетат (витамин Е)	Обеспечивает зародышевую функцию и развитие плода, стимулирует выработку гонадотропных гормонов; повышает антиоксидационную функцию печени, секрецию молочных желез, снижает свертываемость крови; улучшает использование тканями кислорода	Привычный выкидыш, мышечная дистрофия, язвенная болезнь желудка, трофические язвы, цирроз печени, нефрит, тромбофлебит, спазм периферических сосудов
<i>Водорастворимые витамины</i>		
Тиамин бромид (витамин В ₁)	Обладает седативным, кардиотоническим действием, усиливает моторику кишечника, нормализует секрецию желез желудка, способствует проведению возбуждения в мионевральных синапсах	Метаболический ацидоз, аритмии, гипотрофии, полиневриты, язвенная болезнь желудка
Кокарбоксилаза (кофермент витамина В ₁)	Участвует в переносе фосфорных остатков – важный компонент фосфорного обмена; улучшает кровоснабжение миокарда и течение окислительно-восстановительных процессов в миокарде, увеличивает его сократимость	Аритмии, метаболический ацидоз, недостаточность коронарного кровообращения, невриты
Рибофлавин (кофермент витамина В ₂)	Понижает возбудимость ЦНС, обеспечивает нормальное функционирование светопреломляющих сред глаза, ускоряет	Кератиты, конъюнктивиты, гемералопия, трофические язвы, экземы, волчанка, шок,

Препарат	Фармакологические свойства	Показания к применению
Флавионадиндинуклеотид	темновую адаптацию, стимулирует регенерацию эпителия, усиливает секрецию желудочного сока, желчеотделение	инфаркт миокарда, болезнь Боткина
Кислота никотиновая (витамин РР)	Катализирует окисление продуктов белкового и жирового обмена, переносит Н на молекулярный кислород	Анемии, гликозидная интоксикация, дистрофии миокарда
Кальция пантотенат	Усиливает тормозные процессы в ЦНС, оказывает сосудорасширяющее действие, стимулирует эритропоэз, секреторную функцию желудка, поджелудочной железы, печени, повышает фибринолитическую активность крови	Пеллагра, сосудистый спазм, острые и хронические заболевания печени, лучевая болезнь, отравления
Пиридоксин (витамин В ₆)	Стимулирует образование АКТГ и соматотропного гормонов, кортикостероидов, входит в состав КоА, участвует в синтезе ацетилхолина, углеводном и жировом обмене	Полиневриты, невралгии, экзема, ожоги, трофические язвы, бронхиты, атония кишечника, недостаточность кровообращения
Кислота аскорбиновая (витамин С)	Стимулирует эритропоэз и синтез гемоглобина, повышает диурез, обладает антиоксическим действием, входит в состав ферментов, катализирующих образование серотонина, ГАМК	Нарушение белкового обмена (лучевая и ожоговая болезнь), гипохромная анемия, атеросклероз, парезы, параличи, травмы, токсикоз беременности
Рутин (витамин Р)	Снижает проницаемость сосудистой стенки, участвует в синтезе гиалуроновой кислоты, в образовании коллагена и синтезе гормонов коры надпочечников; в процессах обезвреживания лекарственных веществ и ядов в микросомах печени: в переводе фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую	Острые и хронические инфекции, лучевая болезнь, травмы, геморрагические диатезы, заболевания сердца, легких, печени, желудочно-кишечного тракта, интоксикации
	Снижает повышенную проницаемость стенок кровеносных сосудов, нормализует функцию щитовидной железы, препятствует образованию язв желудка, угнетает активность гиалуронидазы, уменьшает синтез и освобождение гистамина	Геморрагический диатез, ревматизм, полиартрит, лучевая болезнь, септический эндокардит, аллергические заболевания

По клиническому применению витамины можно разделить на группы, представленные в табл. 118.

**Классификация витаминов
по клиническому применению**

Действие	Характеристика	Название витаминов
Повышение общей реактивности	Регулируют функциональное состояние ЦНС, обмен веществ и трофику тканей	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₆ , B ₁₅ , A
Антиинфекционное	Стимулируют выработку антител, усиливают фагоцитоз и защитные свойства эпителия, нейтрализуют токсины	A ₁ , C и группа B
Антианемическое	Нормализуют и стимулируют гемопоэз. Нормализуют проницаемость и резистентность сосудов, повышают свертываемость крови	B ₆ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C
Антигеморрагическое	Нормализуют проницаемость и резистентность сосудов, повышают свертываемость крови	K, P, C
Антигипоксическое	Снижают гипоксию тканей, проявляют антиоксидантное действие	E, C, B ₆ , B ₁₅
Антисклеротическое и липотропное	Липолитическое действие	PP, B ₃ , B ₆ , B ₁₅ , холин, липоевая кислота
Регуляция зрения	Влияют на функцию зрительного аппарата	C, B ₂ , A
Усиление регенерации ткани	Регулируют синтез белков, мукополисахаридов, липидов, влияют на проницаемость мембран и окислительно-восстановительные процессы в тканях	C, P, A, U
Противорахитическое	Нормализуют обмен кальция и фосфора	D, C, E, A, B ₃
Защита кожного эпителия	Нормализуют и стимулируют трофику тканей	A, B ₂ , B ₃ , B ₆ , C

Причины витаминной недостаточности:

- *экзогенные* – недостаток поступления, неправильная термическая обработка пищи, несбалансированное питание, инфекции, воздействие экстремальных факторов, назначение лекарственных веществ (антибиотики, сульфаниламидные средства, гормоны, диуретики);
- *эндогенные* – заболевания ЖКТ, поражение печени, врожденная патология, нарушения взаимодействия витаминов, беременность, лактация, умственное и физическое напряжение.

При недостатке витаминов в организме может развиваться гипо- или авитаминоз. Проявления гиповитаминозов представлены в табл. 119.

Проявления гиповитаминозов и их устранение

Препараты при гиповитаминозе	Тривиальное название витамина	Проявления гиповитаминоза	Устранение препаратами
Ретинол (витамин А)	Антиксерофтальмический	Торможение роста, снижение массы тела, поражение кожи, слизистых оболочек и сетчатки глаза	Ретинола ацетат и пальмитат, ацитретин, изотретионин, третионин, β-каротин
Эргокальциферол (витамин D)	Антирахитический	Рахит, остеомаляция, остеопороз	Эргокальциферол, кальциферол
α-Токоферола ацетат (витамин Е)	Витамин, оказывающий противоокислительное действие	Дегенерация печени, нарушение функции биомембран, половых желез	Токоферола ацетат
Викасол (витамин К ₃)	Антигеморрагический	Гипопротромбинемия	Менадион, фитоменадион
Аскорбиновая кислота (витамин С)	Антицинготный	Цинга, потеря массы тела, общая слабость, сердцебиение	Аскорбиновая кислота
Тиамин (витамин В ₁)	Антиневротический	Бери-бери, энцефалопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, снижение аппетита	Тиамин бромид и хлорид, фосфотиамин, бензотиамин
Рибофлавин (витамин В ₂)	Предупреждающий арибофлавиноз	Слабость, головная боль, жжение кожи, резь в глазах, болезненность в углах рта и на нижней губе, задержка роста	Рибофлавин, рибофлавиномононуклеотид
Никотиновая кислота (витамин РР)	Антипеллагрический	Пеллагра	Никотиновая кислота, никотинамид
Кальция пантотенат	Антиневралгический, антиаллергический	Парестезии, полиневриты, снижение функции надпочечников	Пантотенат кальция, дексапентол
Пиридоксин (витамин В ₆)	Витамин, участвующий в регуляции белкового обмена	Пеллагроподобные дерматиты	Пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат
Фолиевая кислота (витамин В ₉)	Антианемический	Мегалобластическая, макроцитарная, гипохромная анемии, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	Кальция фолинат

Препараты при гиповитаминозе	Тривиальное название витамина	Проявления гиповитаминоза	Устранение препаратами
Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	Антианемический	Пернициозная, мегалобластическая, макроцитарная анемии, кетоацидоз, заболевания печени, анацидные гастриты, радикулиты	Цианокобаламин, оксикобаламин
Кальция пангамат (витамин В ₁₅)	Витамин, способствующий усвоению кислорода тканями	Заболевания печени и желчного пузыря, сердечная недостаточность	Кальгам
Метилметионин сульфония хлорид (витамин U)	Противоязвенный фактор	Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	Витамин U

Побочные явления, наблюдаемые при длительном лечении или передозировке витаминов, представлены в табл. 120.

Следует учитывать физико-химическую несовместимость витаминов.

Нельзя смешивать в одном шприце витамины В₆ и В₁₂, С и В₁₂, В₁ и РР, так как они разрушаются или окисляются.

Меры помощи при передозировке витаминов. При передозировке витамина А назначают витамины D, С, Е, маннит, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы; при передозировке витамина D – витамины А, Е, антагонисты кальция, сульфат магния; при передозировке витамина Е – витамины А, С.

Таблица 120

Побочные эффекты, вызываемые витаминами

Препарат	Побочные эффекты
Аскорбиновая кислота (С) Никотиновая кислота (РР)	Гиповитаминоз группы В, аллергические реакции Кожные реакции в виде покраснения верхней части тела
Ретинола ацетат (А)	Сонливость, вялость, головная боль, гиперемия, шелушение кожи
Рибофлавин (В ₂) Тиамин (В ₁)	Закупорка почечных канальцев Аллергические реакции (особенно при совместном введении с пиридоксином и цианокобаламином)
Токоферола ацетат (Е) Фолиевая кислота (В ₉) Холекальциферол (D) Цианокобаламин (В ₁₂)	Ухудшение течения заболевания Маскирует недостаточность кобаламинов Повышает внутричерепное давление Повышает свертываемость крови

Поскольку участие различных витаминов в обмене веществ взаимосвязано и назначение какого-либо одного из них может вести к нарушениям витаминного баланса в целом, предпочтение отдается в большинстве случаев поливитаминным препаратам. В практике используют поливитамины для комбинированного применения с целью оказания более сильного и разностороннего действия: аевит, пентавит, декамевит, аэровит и др.

Антивитамины могут оказывать блокирующее влияние на биологическое действие витаминов или препятствовать синтезу и ассимиляции витаминов в организме (табл. 121).

Таблица 121

Классификация антивитаминов

Классификация	Антивитамины	Витамины
Конкурентные (структурные аналоги витаминов)	Сульфаниламиды, токсофлавин, акрихин, непрямые антикоагулянты	Фолиевая кислота (В _с), рибофлавин (В ₂), викасол (К ₃)
Модификаторы (изменяют химическую природу витаминов, затрудняют всасывание и транспорт)	Диокситиамин, гидразиды изоникотиновой кислоты, антибиотики	Тиамин (В ₁), пиридоксин (В ₆), цианокобаламин (В ₁₂), никотиновая кислота (РР)

Ферментные средства. Действующим началом являются ферменты, катализирующие различные метаболические процессы, способные в качестве биологических катализаторов ускорять химические реакции, протекающие в организме.

Энзимопатии в зависимости от вызвавших их причин могут быть:

- наследственные, связанные с полным выпадением синтеза какого-либо фермента или с конституционной слабостью отдельных звеньев ферментных процессов;
- токсические, связанные с избирательным угнетением активности отдельных ферментов; специфическим угнетением биосинтеза ферментов или с неспецифическим угнетением биосинтеза белка;
- алиментарные, вызванные дефицитом витаминов, белка, микроэлементов, разбалансированностью рационов питания;
- вызванные нарушением нейрогуморальной регуляции;
- связанные с нарушением внутриклеточной организации ферментных процессов.

Классификация ферментных средств представлена в табл. 122.

**Классификация ферментных средств
по клиническому применению**

Группа	Препараты	Эффект	Показания
Гнойнонекротические	Трипсин, химотрипсин	Разжижение вязких секретов	Лечение гнойных ран и для разжижения секретов
	Рибонуклеаза	Деполимеризация РНК	
	Дезоксирибонуклеаза	Деполимеризация ДНК	
Протеолитические	Ферменты желудка, пепсин, ацидинпепсин, желудочный сок	Протеолиз	Нарушения процессов пищеварения
	Ферменты поджелудочной железы: панкреатин, амилаза, протеаза, липаза, трипсинамилаза, креон (свиной панкреатин)	—	Недостаточность функции поджелудочной железы
	Комбинированные: мексаза, кадистал, фестал, солизим, ораза, мезим-форте	Комплексное действие ферментных препаратов	Гастриты, энтероколиты, панкреатиты, после операций на желудке, кишечнике
Фибринолитические	Прямые – фибринолизин; непрямые – 1-го поколения: стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, стрептолиза; 2–3-го поколений: альтеплаза (актилизе), анистреплаза (эминаза)	Лизируют свежие тромбы	Для тромболитической терапии (растворения свежих тромбов)
Уменьшающие вязкость гиалуроновой кислоты	Гиалуронидаза (лидаза)	Облегчают движение жидкостей в межтканевом пространстве	Рассасывание гематом, ревматические заболевания суставов, рассасывание швов на роговице, контрактура суставов
Прочие	Ронидаза	Тот же эффект	Местно при ожогах, рубцах, гнойных ранах
	Пенициллиназа	Ингибирует бензилпенициллин и чувствительные к этому ферменту пенициллины	Острые аллергические реакции, анафилактический шок

Медицинскую ферментологию используют для диагностики, клинического анализа и с лечебной целью.

Использование с лечебной целью:

- для восполнения их дефицита – компенсаторная, заместительная терапия;
- для устранения нежелательных последствий тех или иных патологических процессов – патогенетическая терапия;
- для подавления повышенной активности энзиматических систем при ряде патологических состояний (антиферментные средства).

Антиферментные препараты избирательно подавляют активность определенных ферментов и подразделяются: на ингибирующие протеолитические ферменты и систему кининов – пантрипин, апротинин (контрикал, гордокс), аминокaproновая кислота; угнетающие фибринолиз – аминометилбензойная кислота (амбен), аминокaproновая кислота, апротинин (контрикал, гордокс); антихолинэстеразные (прозерин); ингибиторы МАО – пирлиндол (пиразидол), ниаламид; ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы – дисульфирам (тетурам); ингибирующие ксантиноксидазу – аллопуринол (зилорикс); ингибиторы карбоангидразы – ацетазоламид (диакарб); ингибиторы АПФ (каптоприл), ингибиторы протонной помпы (омепразол) (табл. 123).

Таблица 123

Классификация антиферментных средств по клиническому применению

Ингибиторы ферментов	Механизм действия	Показания
Ингибиторы протонной помпы: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол	Ингибируют Na^+/K^+ -АТФ-азу париетальных клеток желудка, уменьшая секрецию соляной кислоты	Разные стадии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В том числе ассоциированные с <i>H. pylori</i> , не поддающиеся лечению другими препаратами, при синдроме Золлингера–Эллисона
Ингибиторы АПФ: липофильные – каптоприл, алацеприл, альтиоприл; гидрофильные – лизиноприл, либезапприл, церонаприл; с почечной экскрецией – эналаприл, периндоприл, беназеприл; с печеночной экскрецией – спираприл, трандолаприл	Ингибирует образование ангиотензиногена I в ангиотензиноген II, который обладает прессорным эффектом	Различные формы артериальной гипертензии, включая злокачественную, реноваскулярную и резистентную. Комплексная терапия инфаркта миокарда

Ингибиторы ферментов	Механизм действия	Показания
Ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол	Тормозит превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Подавляет образование уратов в сыновотке крови	Применяют для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперурикемией. При подагре (первичной, вторичной), почечнокаменной болезни

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние никотиновой кислоты на периферические сосуды.

Цель: показать сосудорасширяющее действие никотиновой кислоты.

Ход опыта: ввести в вену уха кролика 3–4 мл 1% раствора никотиновой кислоты и наблюдать за изменениями, происходящими в сосудистой сети ушей.

Обосновать результаты, сделать выводы.

Опыт 2. Влияние фибринолизина на свежие тромбы.

Цель: показать, что фибринолизин растворяет свежие тромбы.

Ход опыта: произвести забор 5 мл крови из вены уха кролика. После образования тромба добавить в пробирку 50 ЕД фибринолизина. Наблюдать происходящие явления.

Сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. В поликлинику обратились три матроса, вернувшиеся из длительного плавания. У всех жалобы на сонливость, апатию, чувство жжения в глазах, зуд кожи. У двоих кожа лица красная, шелушащаяся, на шее и груди красные пятна. Установлено, что матросы длительное время питались рыбой и печенью трески.

Какова причина возникновения указанных симптомов? Оказать помощь.

Задача 2. Больной Б., 18 лет, поступил в клинику эндокринологии с жалобами на тошноту, головную боль, общую слабость, раздражительность, нарушение сна. Выявлена повышенная концентрация кальция в крови, кальциноз тканей. Из анамнеза установлено, что больной какое-то время лечился от остеопороза.

Каким препаратом лечился больной? Определить дальнейшую тактику врача.

Задача 3. Больной В., 68 лет, госпитализирован с инфарктом миокарда. Больному проведена тромболитическая терапия. Через несколько часов у него развилась выраженная аллергическая реакция (отек гортани, слизистых оболочек носа, крапивница).

Какой препарат-тромболитик был назначен пациенту? Почему он вызвал аллергическую реакцию? Определить дальнейшую тактику врача.

Тема 27. ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ОРГАНОТРОПНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Цель занятия: обобщить, систематизировать и проверить знания студентов о препаратах, регулирующих функции исполнительных органов и систем.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- классификацию и фармакологическую характеристику кардиотонических и кардиостимулирующих средств;
- фармакологические свойства сердечных гликозидов;
- фармакологическую классификацию и характеристику антиангинальных препаратов;
- классификацию, механизм действия и показания к назначению противояритмических препаратов;
- классификацию и фармакологические свойства антигипертензивных и гипертензивных средств;
- фармакологическую характеристику гиполипидемических лекарственных средств;
- фармакологическую характеристику средств терапии расстройств мозгового и периферического кровообращения;
- классификацию и фармакологические свойства диуретиков;
- характеристику препаратов, влияющих на кислотно-основное равновесие и водно-солевой обмен;
- характеристику противоподагрических средств;
- классификацию и фармакологическую характеристику препаратов, влияющих на гемостаз и гемопоэз, применение иммуномодуляторов;
- фармакологическую характеристику гормональных, антигормональных препаратов и маточных средств и их практическое применение;
- фармакологические свойства витаминопрепаратов;
- применение витаминных препаратов в медицинской практике;
- классификацию и фармакологические свойства ферментных и антиферментных препаратов.

Студент должен уметь:

- выписать рецепты на препараты в любой лекарственной форме с указанием фармакологической группы и показаний к назначению;
- назначить препарат при патологии различных систем и органов;
- выбрать препарат и обосновать тактику лечения в зависимости от клинической ситуации;
- рассчитать дозу препарата.

Мотивация. Обобщенные и систематизированные знания органотропных препаратов дают возможность дифференцированно подойти к лечению патологии с учетом этиологии и патогенеза заболевания, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты и по показаниям к назначению, проработать ситуационные задачи и тестовые задания по темам «Кардиотонические и кардиостимулирующие средства», «Антиангинальные средства», «Антиаритмические средства», «Вещества, влияющие на водный, ионный и кислотно-основной баланс», «Вещества, влияющие на систему крови», «Гормональные препараты белковой и полипептидной структуры. Антигормональные средства», «Гормональные препараты стероидной природы», «Маточные средства», «Витаминные и антивитаминные препараты», «Ферментные и антиферментные средства».

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация и сравнительная характеристика основных фармакологических свойств кардиостимулирующих и кардиотонических средств.
2. Фармакологическая характеристика сердечных гликозидов.
3. Симптомы и меры помощи при передозировке сердечными гликозидами.
4. Классификация антиангинальных препаратов по групповой принадлежности, механизму действия и клиническому применению (для профилактики и купирования приступов стенокардии).
5. Механизм действия и сравнительная фармакологическая характеристика органических нитратов.
6. Антагонисты кальция, классификация. Механизм действия, показания, побочные эффекты и противопоказания к назначению.
7. Применение β -адреноблокаторов как антиангинальных средств. Побочные эффекты, противопоказания к назначению.
8. Классификация и фармакологическая характеристика коронарорасширяющих средств. Достоинства и недостатки применения.
9. Принципы фармакологической терапии инфаркта миокарда.
10. Классификация, механизм и особенности действия антисклеротических средств. Показания к применению. Осложнения.
11. Классификация и механизм действия противоаритмических препаратов.
12. Сравнительная фармакологическая характеристика противоаритмических препаратов.
13. Классификация лекарственных средств, регулирующих сосудистый тонус.

14. Фармакологическая сравнительная характеристика препаратов для лечения гипертонической болезни.
15. Средства лечения гипертонического криза и острой гипотензии.
16. Фармакологическая характеристика цереброваскулярных средств.
17. Фармакологическая характеристика средств терапии расстройств периферического кровообращения.
18. Классификация диуретиков по механизму действия, влиянию на кислотно-основное равновесие и степени выведения ионов.
19. Фармакологическая характеристика диуретиков различных групп.
20. Показания к применению и возможные осложнения диуретиков.
21. Препараты для коррекции кислотно-основного равновесия.
22. Причины, нарушающие ионный баланс клеток, и пути коррекции препаратами, содержащими ионы калия, натрия, кальция и магния. Показания к применению.
23. Препараты для лечения подагры.
24. Препараты для лечения дисгидрии.
25. Классификация и механизм действия гемостатиков и антитромботических средств.
26. Сравнительная характеристика препаратов, повышающих свертываемость крови.
27. Механизм действия и показания к применению антиагрегантов.
28. Фармакологическая характеристика антитромботических средств. Показания к применению.
29. Классификация препаратов, влияющих на эритропоэз и лейкопоэз.
30. Препараты для лечения железодефицитных анемий, правила применения.
31. Классификация и механизм действия иммуностропных препаратов.
32. Классификация гормональных препаратов. Виды гормонотерапии. Правила рациональной гормонотерапии.
33. Гормональные препараты гипоталамуса и гипофиза. Фармакологическая характеристика, область применения.
34. Гормональные препараты паращитовидных желез и щитовидной железы. Показания к назначению.
35. Антигипертензивные средства. Механизм действия, показания к применению.
36. Классификация и фармакологическая характеристика препаратов инсулина. Принципы лечения диабетической комы.
37. Синтетические сахаропонижающие препараты для терапии сахарного диабета II типа. Механизмы действия, показания к назначению, побочные эффекты.
38. Фармакологическая характеристика глюкокортикоидов.

39. Минералокортикоиды. Показания к назначению. Осложнения.
40. Препараты женских половых гормонов. Показания к назначению. Фармакологическая характеристика оральных контрацептивов.
41. Препараты мужских половых гормонов. Область применения. Характеристика анаболических препаратов.
42. Классификация маточных средств.
43. Сравнительная характеристика препаратов для родостимуляции и остановки маточных кровотечений.
44. Фармакологическая характеристика средств, расслабляющих мускулатуру матки.
45. Витаминные препараты. Классификация. Показания к применению жирорастворимых витаминов.
46. Фармакологическая характеристика водорастворимых витаминных препаратов.
47. Классификация ферментных препаратов по клиническому применению.
48. Показания к применению антиферментных препаратов.

Содержание занятия

Итоговое занятие оценивается по результатам тестового контроля и письменного ответа в соответствии с предложенным заданием по билету, включающему практические навыки по выписыванию рецептов, три теоретических вопроса и ситуационную задачу.

Образец билета

Билет 1.

А. Выписать рецепты, указать фармакологическую группу, показание к применению и выполнить необходимые расчеты:

- 1% раствор протамина сульфата в ампулах по 5 мл. Ввести для нейтрализации 5000 ЕД гепарина из расчета 1 мг / 100 ЕД;
- раствор диазоксида в ампулах по 20 мл (300 мг/амп.). Ввести 3 мг/кг больному с массой тела 80 кг.

В. Выписать рецепты, указать фармакологическую группу:

- при нейродермите (гормонопрепарат);
- для форсированного диуреза;
- для стимуляции коры надпочечников;
- для лечения ИБС;
- для родостимуляции;
- противопеллагрический препарат.

С. Ответить на вопросы:

- механизмы действия выписанных препаратов;
- побочные эффекты сердечных гликозидов;
- классификация ферментных препаратов по клиническому применению.

Д. Решить ситуационную задачу.

После проверки тестовых заданий, письменной работы и индивидуально-го обсуждения ответов проводится разбор типичных ошибок и вопросов темы, вызывающих затруднения у студентов.

Дается общее заключение о степени усвоения теоретических знаний и практических навыков по разделу органотропных препаратов.

Тема 28. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить основные принципы антибактериальной терапии, фармакологические свойства, особенности действия и назначения сульфаниламидных препаратов, нитрофуранов, 8-оксихинолинов, производных хинолона, фторхинолона, оксазолидинона, хиноксалина, противотуберкулезных и противовирусных средств.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- классификацию антибактериальных средств;
- основные принципы антибактериальной терапии;
- правила назначения сульфаниламидных препаратов;
- фармакологическую характеристику, особенности действия и область применения сульфаниламидных препаратов, нитрофуранов, 8-оксихинолинов, производных хинолона, фторхинолонов, производных хиноксалина, оксазолидинонов;
- фармакологическую характеристику противотуберкулезных и противовирусных средств.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор противомикробного средства с учетом возбудителя и локализации инфекционного процесса;
- правильно рассчитать дозу и выбрать путь введения препарата, а также кратность введения;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание препаратов данных групп необходимо врачу любой специальности, поскольку они используются для подавления возбудителей заболеваний, вызванных патогенной флорой, и характеризуются избирательностью действия в отношении определенных групп микроорганизмов.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: осельтамивир (тамифлю), ко-тримоксазол (бисептол), салазопиридазин, сульфадиметоксин, нитроксолин, кислоты налидиксовая (невиграмон), изониазид, рифампицин, этамбутол, цик-

лоферон, интерферон, римантадин, ацикловир, арбидол, азидотимидин, офлоксацин.

Выписать рецепты по показаниям: для лечения бронхита, пиелита, цистита, дизентерии, конъюнктивита, туберкулеза легких, профилактики гриппа.

Вопросы для самоподготовки

1. Общая характеристика и классификация антибактериальных средств.
2. Основные принципы рациональной антибактериальной терапии.
3. Сульфаниламидные препараты. Механизм антимикробного действия.
4. Особенности действия комбинированных сульфаниламидных препаратов.
5. Показания к назначению и побочные действия сульфаниламидных препаратов.
6. Фармакологическая характеристика и особенности действия нитрофуранов, 8-оксихинолинов, производных хинолона, фторхинолонов, производных хиноксалина, оксазолидинонов.
7. Сравнительная фармакологическая характеристика противотуберкулезных препаратов.
8. Противовирусные средства, спектр и механизм их действия, профилактическое значение.

Содержание занятия

Противомикробные и противопаразитарные средства используют для уничтожения возбудителей заболеваний в организме человека. С учетом возбудителя заболевания и химического строения препаратов все антибактериальные средства разделяют на следующие группы:

- антибиотики;
- производные сульфаниламида, нитрофурана, 8-оксихинолина, хинолона, фторхинолона, хиноксалина, оксазолидинонов;
- противотуберкулезные средства;
- противоспирохетозные средства;
- противопротозойные средства;
- противогрибковые вещества;
- антигельминтные средства;
- противовирусные препараты;
- антисептические и дезинфецирующие средства.

Бесконтрольное применение противомикробных и противопаразитарных средств может привести к выработке резистентной флоры, сенсibilизации макроорганизма, выраженному иммунодепрессивному эффекту.

Для уменьшения этих явлений следует учитывать основные принципы рациональной антибактериальной терапии:

- точный бактериологический анализ и выявление чувствительности возбудителя к препаратам;
- раннее начало лечения;
- создание и поддержание эффективной концентрации антибактериального средства в организме (строгое соблюдение интервалов между введением препарата);
- соблюдение продолжительности курсового лечения (учитывать то, что клиническое выздоровление всегда наступает раньше бактериологического);
- одновременное назначение средств, повышающих неспецифическую резистентность организма (витамины, средства, нормализующие функцию печени и почек, кислотно-основное состояние, водно-электролитный обмен).

Синтетические противомикробные средства. Сульфаниламидные препараты угнетают синтез нуклеиновых кислот микроорганизмов за счет конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой.

В настоящее время сульфадимезин, фталазол, уросульфан и другие препараты не используются в практике, причиной чему является низкая эффективность, высокая степень резистентности и множество побочных эффектов сульфаниламидов. Осложнения данной группы препаратов представлены в табл. 124.

Таблица 124

Осложнения, вызываемые сульфаниламидными препаратами

Система	Осложнения	
	проявление	механизм
ЦНС	Нарушение ориентации в пространстве, тошнота, рвота, головная боль	Нарушения функции вестибулярного аппарата, возбуждение триггер-зоны
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота	Раздражающее действие на слизистые оболочки
Почки	Повреждение почечного эпителия: кристаллурия, белок, эритроциты в моче	Образование кристаллогидратов в почечных канальцах в результате взаимодействия метаболитов с остатками уксусной кислоты (ацетилирование в печени)
Кровь	Агранулоцитоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, метгемоглобинемия	Аллергическая цитотоксическая реакция II типа
Иммунная система	Аллергические кожные реакции, анафилактический шок, синдром Лайелла	Аллергическая реакция I и II типа

Наиболее эффективными среди сульфаниламидов являются комбинированные препараты, их фармакологическая характеристика представлена в табл. 125.

Таблица 125

**Фармакологические свойства
комбинированных сульфаниламидных препаратов**

Сочетание препаратов	Название препаратов	Эффекты	Показания к назначению
1-я группа: сульфаниламидный препарат с триметопримом	Котримоксазол (бактрим, бисептол, септрим), лидаприм	Бактерицидный эффект, широкий спектр	Инфекции мочевыводящих путей, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и др.
2-я группа: сульфаниламидный препарат с пириметамин (хлоридин)	Фансидар	Противопротозойный	Малярия, токсоплазмоз
3-я группа: сульфаниламидный препарат с салициловой кислотой	Месалазин, сульфасалазин, салазодин (салазопиридазин), салазодиметоксин	Иммунодепрессивный, бактериостатический, противовоспалительный	Неспецифический язвенный колит, энтероколиты

Механизм действия комбинированных сульфаниламидных средств:

– препараты 1-й и 2-й групп прерывают путь синтеза пиримидинов для ДНК и РНК в 2 точках: на уровне включения ПАБК в дигидрофолиевую кислоту – сульфаниламид (блокада дигидроптероатсинтетазы) и на стадии перехода дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую (блокада дигидрофолатредуктазы) – триметоприм, пириметамин (хлоридин);

– препараты 3-й группы в кишечнике распадаются на активный сульфаниламид, проявляющий противомикробный эффект, и 5-аминосалициловую кислоту, оказывающую противовоспалительное и иммунодепрессивное действия. Оба компонента оказывают также иммунодепрессивное действие.

Производные нитрофурана и хинолона являются препаратами широкого спектра действия.

Они различаются механизмами и фармакологическими особенностями действия как на возбудителя заболевания, так и на макроорганизм (табл. 126, 127).

Классификация и механизм действия противомикробных препаратов различного химического строения

Группа препаратов	Препараты	Механизм действия
Производные нитрофуранов	Нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, фуралтадон (фуразолин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин)	Нарушают транспорт электронов в дыхательной цепи и энергетику микробной клетки
Производные хинолона:		Нарушают синтез ДНК (блокирование фермента ДНК-гидразы микробной клетки)
нефторированные – 1-е поколение	Налидиксовая кислота (невиграмон), оксолиновая кислота (грамурин), пипемидовая кислота (палин)	
фторированные – 2-е поколение	Ципрофлоксацин (цифран), офлоксацин (таривид), пефлоксацин (абактал), норфлоксацин (норбактин), левофлоксацин, моксифлоксацин	
3-е поколение	Ломефлоксацин (максаквин), спарфлоксацин	
4-е поколение	Флероксацин (хинодис), тосуфлоксацин, гемифлоксацин	
8-Оксихинолины	Нитроксолин (5-НОК)	Образует с ионами железа микробной клетки неактивные комплексы, нарушая активность ферментных систем
Хиноксалины	Хиноксидин, диоксидин	Нарушают синтез ДНК
Оксазолидиноны	Линезолид	Угнетают начальные стадии синтеза белка в рибосомах

Фармакологические особенности действия производных нитрофуранового ряда и хинолонов

Группа препаратов	Фармакологические особенности	Осложнения
Производные нитрофурана	Широкий спектр действия; бактериостатический или бактерицидный эффект в зависимости от дозы; медленное развитие устойчивости микрофлоры; угнетают продукцию токсинов микробными клетками и снижают интоксикацию; повышают неспецифическую ре-	Раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота); гипертоническая реакция (только при применении фуразолидона –

Группа препаратов	Фармакологические особенности	Осложнения
Производные хинолона:	зистентность макроорганизма к инфекции; эффективны при инфекции мочевыводящих путей и ЖКТ	ингибитора MAO)
нефторированные (1-е поколение)	Влияют на грамотрицательную флору; оказывают бактериостатическое действие; эффективны преимущественно при инфекциях мочевыводящих путей	Аллергические реакции; гепатотоксический эффект
фторированные (2–4-е поколения)	Широкий спектр действия; достаточно высокая активность против холерного вибриона, синегнойной палочки, хламидий, риккетсий; высокий терапевтический эффект позволяет рассматривать их как альтернативу бета-лактамам антибиотикам	
8-Оксихинолины	Широкий спектр противомикробного и противогрибкового действия	Диспепсия, окрашивание мочи в ярко-желтый цвет
Хиноксалины	Широкий спектр действия, включая протей, синегнойную палочку, анаэробы и др.	Высокотоксичны. Оцепенение. Судороги
Оксазолидиноны	Гр (+) аэробные бактерии Гр (–) бактерии Анаэробы	Диспепсия

Противотуберкулезные средства подавляют жизнедеятельность и рост кислотоустойчивых микобактерий – возбудителей туберкулеза.

Противотуберкулезные средства различаются по эффективности действия: наиболее эффективные (фенозид, изониазид, рифампицин); средней эффективности (этамбутол, этионамид, пиразинамид, флоримицин, стрептомицин, канамицин, циклосерин); умеренной эффективности (парааминосалициловая кислота /ПАСК/, тиоцетазон) (табл. 128).

Массивная лекарственная нагрузка на больных туберкулезом приводит к различным побочным реакциям (табл. 129).

Особенности лечения противотуберкулезными препаратами:

– для уменьшения лекарственной устойчивости микобактерий лечение проводят комбинацией 3–4 препаратов: рифампицин + изониазид + пиразинамид или стрептомицин + изониазид + ПАСК;

– лечение должно быть непрерывным и длительным (8, 12, 18 мес);

– в комплексную терапию обязательно включают витамины (особенно В₁ и В₆) для профилактики неврологических расстройств, связанных с дефици-

том витамина В₆ в нервной ткани (гидразиды способны связывать пиридоксаль), а также иммуностимуляторы, гепатопротекторы, эубиотики, антигистаминные препараты.

Таблица 128

**Клиническая классификация
противотуберкулезных препаратов**

Основные препараты (препараты I ряда)	Резервные препараты (препараты II ряда)
Используются в начале терапии у впервые выявленных больных (высокоэффективны, менее токсичны, быстро вырабатывается резистентность): изониазид, фтивазид, метазид, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин, рифампицин, рифабутин	Применяются при неэффективности и/или непереносимости основных препаратов (менее эффективны, более токсичны, медленнее формируют резистентность): этионамид, протинамид, морфазинамид, канамицин, амикацин, капреомицин (капастан), виомицин (флоримицин), циклосерин, ПАСК + аминокислоты (тиоацетазон, тубопас), офлоксацин (таривид), ломефлоксацин (лом-флекс), спарфлоксацин (загам)

Таблица 129

**Побочные эффекты основных
противотуберкулезных средств**

Препарат	Побочные эффекты
Изониазид	Полиневриты, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, аллергические реакции
Этамбутол	Расстройства зрения, бронхоспазм, гепато- и нефротоксические эффекты
Пипразинамид	Гепатотоксический эффект, задержка мочевого кислоты в организме
ПАСК	Тошнота, рвота, нефро- и гепатотоксический эффекты, лейкопения, анемия
Рифампицин	Гепатотоксический эффект, диспепсические расстройства, сонливость, головная и мышечная боль, аллергические реакции
Стрептомицин	Ототоксический эффект, курареподобное действие, гепато- и нефротоксический эффекты, аллергические реакции

Противовирусные средства применяются для профилактики гриппа (римантадин, амантадин (мидантан), оксолин, арбидол, интерферон), для лечения герпетических инфекций (идоксуридин, видарабин, ацикловир), а также для лечения СПИДа (азидотимидин, саквинавир) (табл. 130, 131).

Клиническая классификация противовирусных средств

Группа	Препараты
Противогриппозные средства	Амантадин (мидантан), римантадин (ремантадин), занамивир (реленза), осельтамивир (тамифлю)
Противогерпетические средства	Ацикловир, идоксуридин (офтан иду), трифлуридин, эпервудин, видарабин
Противоцитомегаловирусные средства	Ганцикловир (цимевен), валганцикловир (валтрекс), дофовир, фосфоноформат
Средства для лечения респираторно-сенцитиальной вирусной инфекции	Виразол (рибавирин)
Средства для терапии гепатита В	Ламивудин, телбивудин, энтекавир, адефовир, тенофовир
Противоретровирусные	Азидотимидин, ставудин (зерит), невирапин (виратун), делавирдин, эфавиренц, залцитабин (хивид), диданозин (рескриптор), фосфоноформат, саквинавир (инвираза), индинавир (криксиван), ритонавир (норвир)
Противовирусные лекарственные средства широкого спектра действия	Интерфероны (α -2a, α -2b, α -2c, β , j); интерфероногены (синтетические – амиксин, циклоферон, полудан; природные – кагоцел, ридостин)

Классификация противовирусных средств по механизму действия

Механизм действия	Препараты
Нуклеозидные ингибиторы ДНК/РНК полимераз и обратной транскриптазы	Валацикловир (валтрекс), ацикловир (зовиракс), фамцикловир (фамвир), пенцикловир (вентавир), валганцикловир (вальцит), ганцикловир (цимевен), рибавирин (виразол, рибамидил), идоксуридин (керecil, идуридин), трифлуридин (трифтортимидин), эпервудин (гевизош), азидотимидин (АЗТ, зидовудин, ретровир), ставудин (зерит), залцитабин (хивид, ДДЦ), диданозин (видекс, ДДЛ)
Ненуклеозидные ингибиторы ДНК полимеразы и обратной транскриптазы	Фосфоноформат (фоскарнет, фоскавир)

Механизм действия	Препараты
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ Ингибиторы протеазы ВИЧ	Невирапин (вирамун, НВП), делавирдин (рескриптор), эфавиренц (суства) Саквинавир (инвираза), индинавир (криксиван), ритонавир (норвир), нелфинавир (вира-септ)
Ингибиторы высвобождения вирусного генома: производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы (сиалидазы)	Амантадин (миданатан), римантадин (ремантадин), осельтамивир (тамифлю), занамивир (реленца)
Биологические вещества, продуцируемые клетками организма (интерфероны)	Интрон-А, роферон-А, алферон, виферон, реаферон, ингарон, имукин
Индукторы интерферонов (интерферогены)	Ларифан, ридостин, кагоцел, саврац, рагосин, мегасин, полудан, полигуацил, амплиген, амиксин, камедон (неовир, циклоферон)

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Изучение растворимости сульфаниламидов.

Цель: сравнить растворимость разных препаратов, обосновать практическое значение этого свойства.

Ход опыта: в каждую из 3 пробирок налить по 3 мл дистиллированной воды; прибавить в первую пробирку 0,1 сульфацил-натрия, во вторую – 0,1 норсульфазола, в третью – 0,1 фталазола. Содержимое пробирок встряхнуть, следить за растворением препаратов.

Сделать выводы о практической значимости препаратов.

Опыт 2. Изучение всасывания норсульфазола и фталазола из желудочно-кишечного тракта лягушек.

Цель: определить практическое значение различного всасывания сульфаниламидов.

Ход опыта: взять двух лягушек. Одной из них всыпать в рот 0,1 фталазола, другой – 0,1 норсульфазола и посадить под воронки. Через 30 мин лягушкам разрушить ЦНС, приколоть к пробковой пластинке, вскрыть желудок.

Сделать вывод о всасывании и практическом применении препаратов.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Больному И., 40 лет, страдающему острым бронхитом, был назначен ко-тримоксазол. Через 6 дней у него появилась сильная приступообразная боль в области поясницы. В анализе мочи: кристаллурия, эритроциты и большое количество лейкоцитов.

Оказать помощь и объяснить осложнение, вызванное ко-тримоксазолом.

Задача 2. Больному С., 30 лет, на 3-й день заболевания гриппом был назначен интерферон. Состояние больного в течение последующих дней не улучшилось.

Объяснить причину отсутствия эффекта.

Задача 3. У больного в результате интенсивной терапии противотуберкулезными средствами появились жалобы на ухудшение аппетита, головная боль и снижение слуха.

Какие препараты могли вызвать эти побочные эффекты? Какова дальнейшая тактика лечения больного?

Тема 29. АНТИБИОТИКИ. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить общие и частные принципы лечения антибиотиками с учетом возможных побочных эффектов и осложнений, а также фармакологические особенности действия различных противогрибковых средств.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- основные принципы антибиотикотерапии;
- классификацию антибиотиков по механизму действия, спектру и конечному результату действия на микробную клетку;
- сравнительную фармакологическую характеристику основных групп антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, гликопептиды, полимиксины, рифамицины, линкозамиды, стрептограмины, макролиды, азалиды, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины);
- фармакологические особенности противогрибковых препаратов, применяемых при кандидамикозах, дерматомикозах, системных или глубоких микозах.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор антибиотиков и противогрибковых средств с учетом возбудителя и локализации инфекционного процесса;
- правильно выбрать дозу и путь введения препарата;
- выписать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Антибиотики как основные химиотерапевтические средства применяются во всех областях медицины: в хирургии, терапии, стоматологии и др. Противогрибковые средства используются для коррекции побочных эффектов антибиотикотерапии и лечения грибковых заболеваний различной локализации.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: амоксициллин, амоксиклав, цефуроксим, цефтриаксон (цефограм), меропенем, азитромицин (хемомицин), кларитромицин (кларид), амикацина сульфат, гентомицина сульфат, хлорамфеникол (левомицетин), нистатин, доксицилина гидрохлорид, флуконазол (микофлюкан), амфотерицин В.

Выписать рецепты по показаниям: при ревматизме; пневмонии, вызванной флорой, устойчивой к пенициллину; сепсисе, кандидамикозе, дерматомикозе, антибиотик для лечения сифилиса, полусинтетический пенициллин, обладающий активностью в отношении синегнойной палочки.

Вопросы для самоподготовки

1. Основные принципы антибиотикотерапии.
2. Классификация антибиотиков по механизму, спектру и конечному результату действия на микробную клетку.
3. Общая фармакологическая характеристика антибиотиков, нарушающих образование микробной стенки.
4. Сравнительная фармакологическая характеристика гликопептидов, полипептидов, фосфомицина, антибиотиков группы пенициллинов и цефалоспоринов (монобактамов и карбопенемов). Основные осложнения.
5. Общая фармакологическая характеристика антибиотиков, нарушающих синтез нуклеиновых кислот и белка микробной клетки: рифамицины, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины, макролиды, азалиды, линкозамиды, стрептограмины, спектиномицин.
6. Общая фармакологическая характеристика антибиотиков, нарушающих функцию цитоплазматической мембраны микробной клетки. Фармакологические особенности полимиксинов, гликопептидов и циклических липопептидов.
7. Фармакологическая характеристика антибиотиков для наружного применения: грамицидин, гелиомицин.
8. Сравнительная фармакологическая характеристика противогрибковых средств, применяемых при кандидамикозах, дерматомикозах, системных или глубоких микозах. Побочные эффекты и осложнения.
9. Основные принципы комбинированной антибиотико- и химиотерапии.
10. Обоснование фармакологической коррекции нарушений, вызванных антибактериальной химиотерапией. Эубиотики. Витамины. Иммунокорректоры.

Содержание занятия

Антибиотики – вещества преимущественно микробного происхождения, их полусинтетические и синтетические аналоги, подавляющие жизнеспособность чувствительных к ним микроорганизмов.

По механизму действия различают 3 группы антибиотиков (табл. 132).

Антибиотики группы пенициллинов, связываясь с транспептидазой, нарушают «сшивание» мукопептида, а следовательно, и образование микробной стенки, содержат в структуре β -лактамное кольцо.

Пенициллины различаются не только происхождением (природные и полусинтетические), но и некоторыми фармакологическими свойствами: устойчивостью к HCl и пенициллиназе, спектром антимикробного действия.

В настоящее время наиболее эффективными являются защищенные (комбинированные) пенициллины, в состав которых входят специфические ингибиторы β -лактомаз: клавулановая кислота или сульбактан (табл. 133).

**Классификация по механизму действия
и общие свойства антибиотиков**

Механизм действия	Препараты	Общие свойства
Антибиотики, нарушающие синтез бактериальной стенки	β -Лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы	Бактерицидный эффект; преимущественное влияние на грамположительную флору; низкая токсичность
Антибиотики, нарушающие синтез нуклеиновых кислот и белка	Макролиды, азалиды, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины	Бактериостатический эффект; широкий спектр действия; высокая токсичность (кроме макролидов)
Антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны	Противогрибковые антибиотики: нистатин, леворин, амфотерицин В, мекогептин, полимиксины	Фунгицидный или бактерицидный эффект; преимущественное влияние на грибковые клетки или грамотрицательную флору; высокая токсичность (за исключением нистатина и леворина)

Сравнительная фармакологическая характеристика пенициллинов

Происхождение	Препараты	Особенности
Природные пенициллины	Бензилпенициллин (калиевая и натриевая соли)	Короткое действие
	Бензатинпенициллин (депо-формы: бициллин-1, бициллин-5)	Длительное действие. Высоко активны в отношении чувствительных Гр (+) бактерий
Полусинтетические пенициллины:		
изоксазолилпенициллины	Оксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, нафциллин	Пенициллинорезистентные (устойчивые к пенициллиназе). Хорошо действуют на <i>Staphylococcus aureus</i> . Устойчивы к HCl
аминопенициллины	Ампициллин, пенампициллин, амоксициллин, бакампициллин, азидоциллин, эпициллин, циклоциллин	Широкий спектр антимикробного действия. Обладают высокой активностью в отношении Гр (-) бактерий. Устойчивы к HCl
карбоксипенициллины	Карбенициллин, тикарциллин	Антисинегнойные, антисевдомонадные средства. Активны в отношении Гр (-) бактерий
уреидопенициллины	Мезлоциллин, пиперациллин, темоциллин	

Происхождение	Препараты	Особенности
Комбинированные пенициллины	Ампиокс (ампициллин + оксациллин), тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота), сультамициллин (уназин) (ампициллин + сульбактам), амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота), ампициллин + флоксациллин («Клонаком-Р»), амоксициллин + флоксациллин («Клонаком-Х»)	Широкий спектр антимикробного действия. Высокая активность по отношению к микроорганизмам, продуцирующим β -лактамазы (клавулановая кислота и сульбактам) – специфических ингибиторов β -лактамаз

Основными осложнениями при применении пенициллинов являются аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, а сверхвысокие дозы пенициллинов могут вызвать судороги (нарушение электролитного баланса клеток и антагонизм с ГАМК).

Цефалоспорины характеризуются широким спектром антимикробного действия и устойчивостью к стафилококковой пенициллиназе, относятся к β -лактамам. Однако многие из них чувствительны к β -лактамазе, вырабатываемой синегнойной палочкой.

Механизм действия цефалоспоринов: ингибируют синтез пептидогликана в клеточной стенке микроорганизмов.

Цефалоспорины представлены поколениями, отличающимися различным спектром антимикробного действия (табл. 134).

Применяют цефалоспорины при тяжелых формах заболеваний, вызванных патогенной флорой (пневмонии, септицемии, эндокардиты и др.).

Побочное действие проявляется угнетением кроветворения (лейкопения, нейтропения) – действие обратимое и проявляется при использовании больших доз. Высокие дозы также могут оказывать нефротоксическое действие (чаще цефалоридин).

Карбапенемы (имипенем, меропенем) и монобактамы (азтреонам) – антибиотики, содержащие в структуре β -лактамное кольцо, угнетают синтез бактериальной стенки, оказывают бактерицидный эффект, устойчивы к β -лактамазам. Обладают широким спектром действия, с преимущественным действием на Гр (–) флору. Из побочных эффектов возможны диспепсические явления, головная боль, лейкопения, аллергические реакции, дисбактериоз.

**Сравнительная фармакологическая характеристика
цефалоспоринов**

Поколение	Препараты	Сравнительная характеристика
1-е поколение	Цефалоридин, цефазолин, цефалексин, цефрадин	Высокая активность преимущественно против Гр (+) флоры и умеренная активность в отношении Гр (–) бактерий. Являются заменителями большинства противостафилококковых антибиотиков пенициллинового ряда
2-е поколение	Цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефोरанид, цефаклор	Обладают более широким спектром действия на Гр (–) флору и анаэробов, более устойчивы к β-лактамазам Гр (–) бактерий по сравнению с препаратами 1-го поколения
3-е поколение	Цефотаксим, цефтизоксим, цефоперазон, цефтазидим, моксалактам, цефиксим	Обладают более широким спектром действия на Гр (–) и Гр (+) флору. Более активны в отношении энтеробактерий по сравнению с препаратами 1-го и 2-го поколений
4-е поколение	Цефпиром, цефепим, цефклидин, цефквином	Широкий спектр действия. Устойчивы к β-лактамазам. Имеют по сравнению с другими цефалоспоридами большую антипсевдомонадную активность

Антибиотики, нарушающие синтез белка и нуклеиновых кислот (макролиды и азалиды, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины и др.), обладают бактериостатической активностью, широким спектром антимикробного действия, многие из них высокотоксичны.

Аминогликозиды. Их большая практическая значимость связана с высокой активностью по отношению к грамотрицательной флоре.

Механизм действия аминогликозидов: связываются с рибосомами и нарушают синтез белка на стадии считывания кода, предотвращая прикрепление информационной РНК к рибосомам. Различают 3 поколения аминогликозидов (табл. 135).

Аминогликозиды характеризуются высокой токсичностью. Вызывают аллергические реакции, ототоксический, нефротоксический и гепатотоксический эффекты, нарушают нервно-мышечную передачу.

Тетрациклины – препараты широкого спектра действия. Эффективны при амебиазе и хламидиозе, но мало активны по отношению к протее и синегнойной палочке.

Механизм действия: тетрациклины, связываясь с Mg^{2+} , нарушают целостность рибосом и тем самым тормозят синтез белка. Понижают доступ транспортных РНК с аминокислотами и РНК.

**Сравнительная фармакологическая характеристика
аминогликозидов**

Поколение	Препараты	Особенности
1-е поколение	Стрептомицин, канамицин	Используются в качестве противотуберкулезных средств
	Неомицин, мономицин	Назначаются только внутрь (высокая токсичность) при кишечных инфекциях
2-е поколение	Гентамицин, тобрамицин	Высокая активность по отношению к синегнойной палочке
3-е поколение	Амикацин	Более активны по отношению к синегнойной палочке, чем препараты 2-го поколения. Более редкая вторичная устойчивость флоры

Различают природные тетрациклины – тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин и полусинтетические – метациклина, доксициклин, миноциклин.

Тетрациклины могут оказывать раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, гематотоксический и гепатотоксический эффекты, тератогенный эффект (задерживают рост костей и зубов за счет связывания с Са костной ткани), вызывать кандидамикозы и энтероколиты, фотосенсибилизацию.

Хлорамфеникол (левомицетин) – антибиотик широкого спектра действия, эффективен в отношении риккетсий, спирохет и некоторых крупных вирусов. Механизм действия – подавляет включение аминокислот в полипептиды, нарушая синтез белка, ингибирует пептидилтрансферазу.

Основными осложнениями являются: угнетение кроветворения (гипопластическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения), аллергические реакции, нарушение зрения, психические расстройства, угнетающее влияние на миокард. Из-за высокой токсичности относится к антибиотикам резерва. Повторные курсы лечения не рекомендуются.

Макролиды обладают широким спектром действия (в том числе эффективны против риккетсий, гонококка, бледной спирохеты, хламидий, уреоплазмы, микоплазмы, анаэробов), оказывают бактериостатический эффект, подавляют синтез белка путем обратимого связывания с SOS-субъединицей рибосом. Природные: 1-го поколения – эритромицин, олеандомицин; 2-го поколения – спирамицин (ровамицин), mideкамицин (макропен). Полусинтетические: рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид), флуритромицин, азитромицин (сумамед), миокамицин, рокитамицин.

Макролиды и азалиды малотоксичны, плохо проникают в ЦНС. Из осложнений отмечают диспепсические расстройства, гепатотоксичность (редко), аллергические реакции, суперинфекцию.

Линкозамиды – линкомицин, клиндамицин ингибируют синтез белка бактерий. Эффективны в отношении анаэробов, стрептококков и стафилококков. Наиболее опасное осложнение – псевдомембранозный колит.

Гликопептиды – ванкомицин, тейкопланин – нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Применяют при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к пенициллину, токсичны.

Антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны, обладают в основном фунгицидным действием (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, амфоглюкамин) или оказывают преимущественное влияние на грамотрицательную флору (полимиксин М, полимиксин В).

Полимиксины активны в отношении грамотрицательной флоры. Механизм действия: соединяются с липофильными группами мембраны (полимиксин М) или с остатками фосфатидных кислот клеточной мембраны (полимиксин В), нарушая структуру цитоплазматической мембраны.

Полимиксины показаны при кишечных инфекциях (полимиксин М), а также при сепсисе, менингите, пневмониях, инфекциях мочевыводящих путей, вызванных синегнойной палочкой.

Полимиксины обладают нефротоксическим, ототоксическим эффектами, нарушают нервно-мышечную проводимость, вызывают аллергические реакции.

Противогрибковые средства. Для лечения грибковых заболеваний применяются не только антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В, амфоглюкамин, микогептин, гризеофульвин), но и синтетические препараты с фунгицидной активностью – миконазол, кетоконазол (низорал), клотримазол (имидазолы); флуконазол (микофлюкан), итраконазол (триазолы); тербинафин (ламизил) – аллиламины (табл. 136).

Таблица 136

Выбор противогрибковых средств в зависимости от локализации патологического процесса

Заболевание	Препараты	Особенности
Кандидами-козы	Нистатин, леворин	Действуют местно (плохая растворимость)
Дерматоми-козы	Гризеофульвин (внутри); клотримазол (местно), амиказол, кетоконазол, тербинафин (ламизил), настойка йода 10%, ундецин, микозолон, батрафен, декамин (местно). Красители: фуксин, метиленовый синий	Для большей эффективности комбинируют препараты внутреннего и местного применения

Заболевание	Препараты	Особенности
Органные и системные микозы	Амфотерицин В, амфоглюкамин	Обладают высокой гепато-, нефро- и гематотоксичностью, кумулируют. Лечение проводится прерывистыми курсами. Высокоэффективны, но достаточно токсичны
	Микогептин, миконазол, кетоконазол (низорал), флуконазол (микофлюкан)	Высокая эффективность при относительно низкой токсичности

Имидазолы и триазолы ингибируют синтез эргостерола клеточной мембраны грибов.

Для получения местного антибактериального эффекта используются грамицидин и гелиомицин (внутривенное введение исключается из-за гемолиза эритроцитов и флебитов).

Для правильного клинического применения антибиотиков следует учитывать особенности распределения препаратов в организме и степень их проникновения через определенные барьеры (табл. 137).

Таблица 137

Выбор антибиотиков при инфекциях различной локализации

Инфекция	Препарат	Обоснование выбора
Мочевыводящих путей	Карбенициллин, метициллин, цефазолин, амикацин, гентамицин	50–90% от введенной дозы выводится почками в неизменном виде за 24 ч
Желчевыводящих путей	Тетрациклин, эритромицин, рифампицин, ампициллин, бензилпенициллин	Концентрация препаратов в желчи в 5–10 раз выше, чем в сыворотке крови
Костно-суставного аппарата	Линкомицин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины	40–60% введенного препарата от концентрации в сыворотке крови проникает в кости
ЦНС	Хлорамфеникол (левомицетин), рифампицин, ампициллин, метациклин	До 20–50% от содержания в плазме проникает в ликвор

В настоящее время в медицинской практике используются различные комбинации антибиотиков друг с другом и другими химиотерапевтическими средствами.

Целью рациональной сочетанной химиотерапии является усиление противомикробного эффекта, расширение спектра действия, уменьшение побочного действия.

Комбинированная терапия показана:

- при заболеваниях, обусловленных смешанной флорой (перитонит, гинекологические и урологические инфекции и др.);

- для получения синергического эффекта против одного возбудителя с умеренной чувствительностью к каждому из антибиотиков (эндокардит, вызванный зеленым стрептококком, – бензилпенициллин с аминогликозидами).

Для профилактики развития резистентности бактерий в процессе терапии показано: а) сочетание химиотерапевтических средств между собой – например, при лечении синегнойных инфекций сочетают карбенициллин с аминогликозидами, или б) комбинация антибиотиков со специальными ингибиторами β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам).

Не рекомендуется сочетать антибактериальные средства одностороннего негативного действия на макроорганизм: нефротоксического, ототоксического и гепатотоксического.

Наиболее широко в клинике комбинируются:

- аминогликозидные антибиотики с пенициллинами, цефалоспорины, макролидами, тетрациклинами;

- макролиды с тетрациклинами и левомицетином;

- тетрациклины с рифампицином.

Учитывая осложнения при антибиотикотерапии, следует проводить дополнительную терапию специфическими и неспецифическими иммунокорректорами, направленную на нормализацию иммунной системы (левamisол, дибазол, витамины) и восстановление микрофлоры кишечника (эубиотики – бифидобактерин, лактобактерин, бификол, витамины и противогрибковые антибиотики).

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Токсические свойства антибиотиков.

Цель: доказать наличие у грамицидина гемолитических свойств.

Ход опыта: в 2 центрифужные пробирки налить по 3 мл цитратной крови и добавить в первую – 0,2 мл 2% спиртового раствора грамицидина С, во вторую – такое же количество этанола. Содержимое пробирок тщательно смешать, через 10–15 мин отцентрифугировать в течение 10–15 мин. Обратить внимание на окраску и отсутствие слоя эритроцитов («лаковая» кровь) в пробирке, куда был добавлен грамицидин С.

Проанализировать полученные результаты. Подчеркнуть недопустимость парентерального использования грамицидина.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. К стоматологу привели ребенка 2 лет 8 мес. Мать сообщила, что у ребенка всего 8 зубов и в течение года новые не появляются. Из анам-

неза выяснилось, что ребенок на первом году жизни болел дизентерией и более 3 мес лежал в инфекционном отделении больницы. При осмотре все 8 резцов искривлены, желтого цвета, редко расположены, кариозны.

Какое антибактериальное средство вызвало это осложнение?

Задача 2. У больного И., 35 лет, с почечной недостаточностью и хроническим сепсисом после внутривенного введения антибиотика развились судороги.

Какой антибиотик был введен? Объяснить причину судорог.

Задача 3. У больного А., 32 лет, с диагнозом «пневмония» на 7-е сутки лечения антибиотиком появились жалобы на сильное головокружение и ослабление слуха.

Каким антибиотиком лечили больного? Возможно ли предупреждение возникшего осложнения?

Тема 30. ПРОТИВОСПИРОХЕТОЗНЫЕ, ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ И ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: изучить действие на определенные виды спирохет, простейших и гельминтов средств, применяемых с целью профилактики и лечения инфекционных и паразитарных заболеваний.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- основные спирохетозы (трепанематозы и боррелиозы);
- этиопатогенетическое и эпидемиологическое значение основных форм развития патогенных простейших и гельминтов;
- возможные пути воздействия на возбудителей заболеваний;
- механизмы действия противомикробных, противопротозойных и противоглистных средств;
- фармакологические характеристики противоспирохетозных, противопротозойных и противоглистных средств и особенности их применения.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор противоспирохетозных, противопротозойных и противоглистных средств;
- выбрать дозу препарата с учетом возраста и других особенностей пациента;
- выбрать путь введения и схему назначения препарата с учетом локализации спирохет, простейших и гельминтов;
- выписывать рецепты в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание фармакологических характеристик противопротозойных и противоглистных препаратов необходимо для профилактики и лечения различных паразитарных заболеваний, а противоспирохетозных средств – сифлиса и боррелиозов.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: хлорохин (хингамин, делагил), пириметамин (хлоридин), примахин, хиниофон, метронидазол, тинидазол, эметина гидрохлорид, бензилпенициллин натрия, бензатинабензилпенициллин (бициллин-1), пиперазина адипинат, никлозамид (фенасал), пирантела памоат (комбантрин, гельминтокс), левамизол (декарис), мебендазол (вермокс), хлорсил, празиквантель.

Выписать рецепты по показаниям: для индивидуальной профилактики малярии, для массовой профилактики малярии, при малярийной коме, при лямблиозе, трихомонозе, токсоплазмозе, сифилисе, аскаридозе, энтеробиозе, тениозе, трихинеллезе, описторхозе.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация и фармакологическая характеристика противоспирохетозных средств.
2. Противопротозойные средства. Их классификация.
3. Классификация противомаларийных средств по их способности влиять на эритроцитарные, тканевые и половые формы плазмодия.
4. Фармакологическая характеристика противомаларийных средств.
5. Принципы лечения малярии; индивидуальная и массовая профилактика малярии.
6. Фармакологические свойства противопротозойных препаратов для лечения амебиаза, трихомоноза, токсоплазмоза, лямблиоза, лейшманиоза.
7. Классификация противоглистных средств по спектру действия.
8. Фармакологическая характеристика противоглистных средств.
9. Правила лечения противоглистными средствами.

Содержание занятия

Противоспирохетозные средства. Лечение сифилиса проводится по специальным схемам. Терапия является комплексной, включающей применение антибиотиков, препаратов висмута и йода в сочетании с препаратами, повышающими иммунологическую резистентность организма. Классификация и механизм действия противосифилитических средств представлены в табл. 138.

Выбор препарата, дозы и схемы лечения зависят от серологического диагноза и стадии заболевания.

Для лечения боррелиозов (спирохеты, переносимые клещами, вызывают лаймскую болезнь, вшами или клещами – возвратные тифы) используют антибиотики.

При лаймском боррелиозе в течение трех недель: доксициклин, тетрациклин; беременным – амоксициллин; при неврологических проявлениях – цефтриаксон или бензилпенициллин.

При вшивой или клещевой лихорадке (тифы) в течение 5–10 дней: тетрациклин или эритромицин.

Противопротозойные средства. Избирательно действуют на определенные виды простейших – возбудителей малярии, амебиаза, лямблиоза, токсоплазмоза, лейшманиоза, трихомонадоза, балантидиаза.

**Классификация и механизм действия
противосифилитических средств**

Группа	Механизм действия
Антибиотики: <i>основные</i> (высокоэффективные) – пенициллины (бензилпенициллин натрия, прокаинпенициллин G, бензатинпенициллин G) <i>резервные</i> (при непереносимости пенициллинов) а) цефалоспорины б) макролиды в) тетрациклины	Нарушают синтез бактериальной стенки (ингибируют транспептидазу и прекращают полимеризацию пептидогликана: соединение между собой параллельных цепей N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина) Подобно пенициллинам ингибируют синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма Связываются с 50S субъединицей рибосом и останавливают синтез белка Связываются с 30S субъединицей рибосом и нарушают синтез белка (применяются при ранней стадии заболевания)
Препараты висмута (бийохинол, бисмоверол)	Блокируют SH-группы ферментов спирохет (применяются при ранней стадии заболевания)
Препараты йода (калия йодид)	Оказывают рассасывающее действие на гуммы, применяются на поздних стадиях заболевания

Противомалярийные средства. В организме человека малярийный плазмодий проходит бесполой цикл развития (тканевую и кровяную шизогонию), а в теле комара – половой (спорогонию). Наряду с бесполой в крови человека частично образуются половые формы малярийного плазмодия – гаметоциты. Противомалярийные средства классифицируют по спектру действия в зависимости от влияния на цикл развития плазмодия (табл. 139).

Классификация противомалярийных средств по спектру действия

Действие	Чувствительные формы плазмодия	Препараты
<i>Шизонтотропное:</i> гистошизотропное на тканевые формы плазмодия (препараты способны пре-	Тканевые формы плазмодия в стадии шизогонии в печени: презиритроцитар-	Прогуанил (бигумаль), пириметамин (хлоридин), при- махин

Действие	Чувствительные формы плазмодия	Препараты
дупреждать отдаленные рецидивы инфекции) гематошизотропное на эритроцитарные формы плазмодия, ответственные за клинические проявления малярии	ные и паразитроцитарные Бесполое формы плазмодия в стадии шизогонии в эритроцитах	Кровяные шизонтоциды: хлорохин (хингамин), хинин, гидроксихлорохин (плаквенил), пириметамин (хлоридин), прогуанил (бигумаль), мефлохин, галофантрин, фансидар (сульфадоксин + пириметамин), артемизинин и его производные (артеметер, артесунат)
<i>Гаметотропное:</i> гаметоцидное (препятствуют заражению комаров от больных людей)	Гамонты в теле человека	Примахин
гаметостатическое (нарушают цикл развития плазмодия и ограничивают распространение заболевания)	Гамонты в теле комара	Прогуанил (бигумаль), пириметамин (хлоридин)

Индивидуальная химиопрофилактика – предупреждение заражения малярией человека при его пребывании в эпидемиологически опасном по малярии районе и предупреждение рецидивов заболевания (хлорохин, мефлохин, примахин).

Основная задача массовой химиопрофилактики – предупреждение распространения малярии от больного человека (примахин, прогуанил, хлорохин). Кроме того для профилактики малярии применяют сульфаниламиды (сульфадоксин), тетрациклины (доксциклин) и линкозамиды (клиндамицин).

Для купирования малярийной комы применяют хлорохин (хингамин), хинин и примахин.

Для лечения хлорохинрезистентной малярии используют пириметамин в сочетании с сульфадоксином и хинином, галофантрин, а также артеметер или артесунат.

Механизм действия и побочные эффекты при применении противомаларийных средств представлены в табл. 140.

К противопротозойным средствам относятся также противоамебиазные, противоямблиозные, противотоксоплазмозные, противолейшманиозные, противобалантидиазные, противотрихомонадозные препараты (табл. 141).

**Механизм действия и побочные эффекты
противомалярийных препаратов**

Препараты	Механизм действия	Побочные действия
Производные 4-метанолхинолина: хинин	Образуя комплекс с ДНК, нарушает раскручивание (расплетение) цепей, транскрипцию и синтез белка. Блокирует гемполимеразу плазмодиев в эритроцитах и нарушает инактивацию гема, вызывающего разрушение мембран и гибель плазмодиев	Нарушение слуха и зрения (цинхонизм), поражение печени, аритмии, АВ-блокада, снижение АД, гипогликемия, гемолитическая анемия, аллергия, сокращение селезенки и матки
Производные 4-аминохинолина: хлорохин (хингамин)	Нарушает процессы внутриклеточного обмена, вызывает дефицит аминокислот и образование цитоллизом с нарушенными структурами клетки; нарушает синтез нуклеиновых кислот	Психозы, кардиомиопатия, сердечная блокада, эпилептиформные припадки, миалгия. Головная боль, нарушения сна, нарушения слуха и зрения (ретинопатия, кератопатия), лейкопения, агранулоцитоз, угнетение функции печени, диспепсия, аллергия (сыпь, обострение экземы), фотосенсибилизация
Производные 8-аминохинолина: примахин	Угнетает функции митохондрий плазмодиев за счет образования свободных радикалов в окислительно-восстановительных реакциях	Анемия, боль в животе, тошнота и рвота, боль в сердце, гемолитическая анемия, лейкоцитоз, реже лейкопения, агранулоцитоз
Производные диаминопиримидина: пириметамин (хлоридин)	По строению близок к триметоприму. Угнетает дигидрофолатредуктазу, образование тетрагидрофолиевой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований, белка возбудителей	Боль в животе, рвота, атрофический глоссит, возбуждение ЦНС, судороги, мегалобластическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения
Производные фенантринметанола: галофантрин	Механизм действия точно не известен	Диспепсия, аллергия, гипотензия, удлинение интервала Q–T, слабость, заторможенность, судороги, кашель, артралгия
Производные терпенлактона: артемизинин и его производные (артемизинин, артемизинин, артемизинин)	Активируют ПОЛ и повреждение свободными радикалами клеточных мембран и внутриклеточных белков плазмодия	Самые безопасные препараты. Боль в животе, диарея, угнетение кроветворения, нейтропения, брадикардия, АВ-блокада, лихорадка

Препараты	Механизм действия	Побочные действия
Производные бигуанида: прогуанил (бигумаль)	Активный метаболит циклогуанил ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и синтез из дигидрофолиевой кислоты тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК и РНК	Диспепсия, уменьшение кислотности желудочного сока, афтозный стоматит. Анемия, лейкопения, тератогенное действие. Лейкоцитоз, гематурия (раздражение паренхимы почек)

Таблица 141

Протозойные инфекции и средства их терапии

Заболевания	Локализация паразита и характер патологии	Средства лечения
Лямблиоз	Тонкий и толстый кишечник, желчные пути: дуоденит, катаральный энтероколит, холангит, холецистит	Метронидазол, тинидазол, фуразолидон, нифурател (макмирор), аминохинол, паромомицин (аминогликозидный антибиотик, назначают беременным)
Амебиаз	Просвет и стенка кишечника, печень: амебная дизентерия, амебный колит (при внедрении амеб в слизистую оболочку кишечника). При прободении кишечника амебы попадают в воротную вену, печень и другие органы (селезенку, легкие, мозг)	1. При локализации амеб в просвете кишечника – паромомицин, диоксанид, этофамид. 2. При локализации амеб в стенке кишечника и в печени – хлорохин, дигидроэметин. 3. При любой локализации амеб – метронидазол и его аналоги
Балантидиаз	Толстый кишечник: острый и хронический колит (заболевание напоминает амебиаз за исключением поражения печени)	Метронидазол, тетрациклины, мономицин
Токсоплазмоз	Тонкий кишечник, регионарные лимфатические узлы, органы и ткани: энцефалит, генерализованная лимфаденопатия, миозит, мезаденит	Пириметамин (хлоридин) в сочетании с сульфаниламидами (сульфадиазин), тетрациклины, клиндамицин, спирамицин, кларитромицин
Трихомонадоз	Половые органы, мочевыводящий тракт, толстый кишечник: кольпит, уретрит, цистит, катаральный колит	Метронидазол, орнидазол, тинидазол, фуразолидон
Лейшманиоз	1. Кожный лейшманиоз: изъязвляющиеся папулы на лице, нижних конечностях. 2. Висцеральный лейшманиоз: поражение печени, селезенки, угнетение лейкопоэза, общее истощение	1. Препараты сурьмы: соллюсурьмин, этилстибамин, стильбофен, меглумина антимонат. Мономицин. 2. Препараты сурьмы: меглумина антимонат (глюкантим), соллюсурьмин, этилстибамин

Противоглистные средства различаются по механизму и спектру действия. Препараты могут оказывать гельминтоцидное или гельминтопарализующее действие. Основные механизмы действия представлены в табл. 142.

Таблица 142

Механизмы действия антигельминтных препаратов

Механизм действия	Препараты
Средства, угнетающие обменные процессы гельминтов	Мебендазол, албендазол, левамизол, пирвиний, никлозамид (фенасал)
Средства, угнетающие нервно-мышечную передачу гельминтов с последующим параличом:	
воздействующие по типу деполяризующих миорелаксантов	Пирантел, левамизол
нарушающие энергообразование, необходимое для сокращения мышц и удержания в просвете кишечника гельминта	Бефения гидроксинафтоат (нафтамон), антимионил натрия тартрат
вызывающие спастический паралич в результате повышения входа Ca^{++} внутрь клеток гельминта	Празиквантель
Активирующие ГАМК-эргическое торможение. Средства, снижающие устойчивость внешних тканей гельминтов к действию протеолитических ферментов ЖКТ	Никлозамид (фенасал), пиперазин, ивермектин, хлосил

Антигельминтные средства можно подразделить на средства с широким и узким спектром действия (табл. 143).

Таблица 143

Клиническая классификация противопarasитических средств

Группа	Препараты
Препараты широкого спектра действия	Мебендазол (вермокс), албендазол (альбендазол), празиквантель (билтрицид, азинокс)
Антинематодозные средства:	Препараты выбора:
при кишечных нематодозах (аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефаллез, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихостронгилоидоз)	левамизол (декарис), мебендазол (вермокс), албендазол (альбендазол), пирантел (комбантрин), пиперазин, бефения гидроксинафтоат (нафтамон), пирвиния памоат (ванкин), празиквантель (билтрицид, азинокс)
при внекишечных нематодозах (филяриатоз, трихинеллез)	ивермектин, диэтилкарбамазин (дитразин), мебендазол (вермокс)

Группа	Препараты
Антицестодозные средства: при кишечных цестодозах (дифиллоботриоз, тениоз, тениаринхоз, гименолепидоз) при внекишечных цестодозах (эхинококкоз)	Препараты выбора: никлозамид (фенасал), трихлорофен, аминоакрихин, празиквантель (билтрицид, азинокс) мебендазол (вермокс), албендазол (альбендазол)
Антитрематодозные средства: при кишечных трематодозах (метогонимоз, фасциолепсидоз) при внекишечных трематодозах (шистосомоз, фасциолез, описторхоз, клонорхоз, парагонимоз)	Препараты выбора: празиквантель (билтрицид, азинокс) хлоксил, празиквантель (билтрицид, азинокс), битионол, дигидроэметин, антимо-нил-натрия тартрат

Принципы лечения кишечных гельминтозов

1. Обеспечение тесного контакта противопригельминтного препарата с телом гельминта – уменьшение объема содержимого кишечника перед началом лечения и во время лечения:

- диета – легко усвояемая пища, исключить жиры и алкоголь, так как они увеличивают всасывание антигельминтиков;
- прием противопригельминтного препарата натощак или после легкого завтрака/ужина.

2. Удаление поврежденных паразитов и остатков антигельминтика: слабительные солевые (предотвращают всасывание антигельминтика), но не касторовое масло (увеличивает всасывание антигельминтика), или очистительная клизма.

3. Курсовое лечение (связанное с особенностями биологических циклов развития некоторых гельминтов).

4. Определение эффективности лечения с помощью соответствующих анализов (отпечаток с перианальных складок, анализ кала на яйца глист).

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние хинина на простейших.

Цель: показать цитоплазматическое действие хинина.

Ход опыта: на предметные стекла нанести по капле слизи из прямой кишки лягушки. Отметить под микроскопом подвижность простейших. На одно из стекол добавить каплю 0,1% раствора хинина гидрохлорида. Под микроскопом сравнить движение простейших.

Сделать вывод о действии хинина на простейших.

Опыт 2. Действие антигельминтных средств на нематод, паразитирующих в кишечнике лягушки.

Цель: показать влияние различных противоглистных средств на двигательную активность гельминтов.

Ход опыта: лягушку с разрушенной ЦНС приколоть к корковой пластинке. Извлечь кишечник, поместить в чашку Петри с изотоническим раствором хлорида натрия, вскрыть продольным разрезом, прополоскать. Из этой жидкости 3–5 нематод поместить на часовые стекла с водным раствором пиперазина адипината, пирантела памоата, мебендазола. Наблюдать с помощью лупы за движением нематод.

Сделать вывод о действии препаратов на нематод.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Сотрудник МИДа Г., 55 лет, вынужденный часто бывать в тропических странах, обратился к врачу за консультацией по химиопрофилактике малярии. Учитывая, что у пациента в анамнезе сердечные аритмии и полиартрит, врач рекомендовал еженедельный прием таблеток из группы производных аминохинолина при посещении эпидемически опасных в отношении малярии регионов.

Какой лекарственный препарат рекомендовал врач? Объяснить особенности механизмов его действия.

Задача 2. В детском саду для лечения множественных глистных инвазий (аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз) врач назначил всем детям однократно один и тот же препарат.

Какой препарат назначили детям? Объяснить механизм его действия. Какие еще препараты широкого спектра действия назначают однократно?

Задача 3. Для лечения энтеробиоза врач назначил препарат внутрь 5 мг/кг однократно. После приема препарата больной обратил внимание на окрашивание стула в красный цвет.

Какой препарат принял больной? Объяснить механизм его действия. Какие еще препараты можно использовать для лечения энтеробиоза?

Задача 4. В детском саду у некоторых детей выявлен лямблиоз.

Предложите лекарственные средства для лечения. Объясните механизм их действия и возможные осложнения.

Тема 31. АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Цель занятия: на основе знаний патогенеза инфекционного процесса и фармакологических свойств антисептиков и дезинфицирующих средств научиться назначать препараты для уничтожения возбудителей заболеваний в окружающей среде и на поверхности человеческого организма.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- бактерицидное и бактериостатическое, антисептическое и дезинфицирующее действия лекарственных веществ;
- механизм действия и условия, определяющие противомикробную активность антисептических и дезинфицирующих средств;
- классификацию антисептических и дезинфицирующих средств;
- фармакологическую характеристику антисептиков и дезинфицирующих средств;
- роль дезинфицирующих средств в комплексе противоэпидемических мероприятий;
- токсическое действие препаратов этих групп на макроорганизм и меры помощи при отравлении.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор антисептического и дезинфицирующего средства с учетом возбудителя инфекционного заболевания;
- правильно выбрать дозу или концентрацию препарата;
- выбрать путь и способ применения препарата с учетом эпидемиологического и патологического процессов;
- выписать рецепты в соответствии с существующими правилами прописи.

Мотивация. Дезинфицирующие и антисептические средства являются одними из основных звеньев комплекса противоэпидемических мероприятий, проводимых для профилактики и борьбы с инфекцией как в окружающей среде, так и для местного воздействия при лечении гнойных, воспалительных и септических поражений человека.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: хлорамин Б, йодинол, карбамида пероксид (гидроперит), калия перманганат, серебра нитрат, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), этакридин, нитрофурал (фурацилин), галазон (пантоцид), ихтаммол (ихтиол), серебро коллоидное (колларгол), лизоформин специаль, резорцин, цинка сульфат (глазные капли).

Выписать рецепты по показаниям: для лечения инфицированных ран, цистита, конъюнктивита, для обработки рук хирурга, для дезинфекции помещения и предметов ухода за больным, для дезинфекции хирургических инструментов, для полоскания горла (из группы окислителей), антисептическое средство при ожогах.

Вопросы для самоподготовки

1. Значение антисептических и дезинфицирующих средств в медицинской практике.
2. Требования, предъявляемые к антисептикам и дезинфицирующим средствам.
3. Понятие об антисептическом и дезинфицирующем действии веществ.
4. Протоплазматический тип действия химических веществ, понятие о бактерицидном и бактериостатическом действии.
5. Классификация антисептических и дезинфицирующих средств.
6. Основные механизмы действия и условия, определяющие противомикробную активность антисептиков и дезинфицирующих средств. Применение.
7. Роль дезинфицирующих средств в комплексе противоэпидемических мероприятий.
8. Токсическое действие препаратов на макроорганизм и меры помощи.

Содержание занятия

Антисептика – комплекс мероприятий, направленных на уничтожение возбудителей инфекций на поверхности тела (коже, слизистых оболочках, ранах), полостях. **Дезинфекция** – уничтожение возбудителей инфекционных заболеваний во внешней среде.

Предъявляемые требования к антисептикам и дезинфицирующим средствам представлены в табл. 144.

Таблица 144

Требования к антисептическим и дезинфицирующим средствам

Необходимые свойства	Недопустимые свойства
Широкий спектр цидного действия (должны уничтожать бактерии, вирусы, споры, простейших, грибы)	Повреждение или разрушение предметов и объектов, коррозия инструментов
Высокая микробиологическая эффективность	Раздражение и сенсibilизация тканей человека
Достаточная активность в жидких средах организма, в присутствии продуктов распада, в кислой и щелочной средах (стойкость)	Нарушение заживления ран
Быстрое проникновение в ткани и быстрое действие (требуемая экспозиция)	Утрата обеззараживающих качеств при хранении

Необходимые свойства	Недопустимые свойства
Совместимость с другими антисептиками и дезинфицирующими веществами Безопасность для персонала и пациентов Простота в приготовлении и использовании	Тяжелые и токсические реакции при всасывании в кровь и нарушение функций макроорганизма человека и домашних животных Воспламенение и взрывоопасность Высокая стоимость

Пути передачи инфекции представлены в табл. 145.

Таблица 145

**Механизмы передачи возбудителей в зависимости от локализации
эпидемиологического и патологического процессов**

Локализация возбудителей	Пути передачи инфекции
Дыхательные пути Пищеварительный тракт Кровеносная система	Воздушно-капельный Фекально-оральный Трансмиссивный (кровососущими членистоногими переносчиками)
Наружные кожные покровы и слизистые оболочки	Путем непосредственного контакта, а также через предметы домашнего обихода

Для предупреждения распространения инфекционного процесса используют как антисептики, так и дезинфицирующие средства (табл. 146).

Таблица 146

**Классификация методов и средств борьбы
с инфекционными заболеваниями**

Источник инфекции	Методы	Области применения
Поверхность тела человека: кожа, слизистые оболочки, полости тела, раны и прилежащие к ним ткани	Антисептические мероприятия (использование веществ, имеющих определенную связь с организмом, то есть веществ, способных обеззараживать кожу, раны, не вызывая при этом серьезного раздражения)	Дерматология, офтальмология, урология, гинекология, акушерство, хирургия и др.
Воздух, вода, почва, помещения, мебель, посуда, транспорт, пищевые продукты, предметы ухода за больными, одежда, медицинские инструменты и аппаратура, выделения больных и отходы	Дезинфицирующие мероприятия (все физические и химические методы, способные прекращать жизнедеятельность вегетативных форм патогенных микробов и их спор в окружающей среде)	Для дезинфекции в лечебных учреждениях, на предприятиях пищевой и фармацевтической промышленности

Критерием оценки активности антисептиков является так называемый феноловый коэффициент (отношение концентрации фенола к концентрации испытуемого антисептика, при котором вещества вызывают равнозначный противомикробный эффект).

Ведущая роль антисептических и дезинфицирующих средств проявляется в комплексе противоэпидемических мероприятий на различных этапах эпидемического процесса: источник инфекции – пути передачи – восприимчивый организм.

Препараты этих групп весьма многочисленны и могут оказывать как антисептическое, так и дезинфицирующее действие. Они представляют собой неорганические и органические соединения (табл. 147).

Таблица 147

Классификация и механизм действия антисептиков и дезинфицирующих средств

Группа препаратов, препараты	Механизм действия
<i>Галогидсодержащие соединения</i>	
<i>Хлорсодержащие:</i> тозилхлорамид натрия (хлорамин Б), галазон (пантоцид), натрия гипохлорит, дихлордиметилгидантоин, биклотимол	В растворах образуют неустойчивую галоген-кислородную кислоту, которая высвобождает активный хлор или йод и атомарный кислород. Галоиды замещают водород в аминогруппе белка микробной клетки. Кислород окисляет нуклеиновые кислоты, ферменты и липиды бактерий. Йодофоры – комплексы йода с полимераами и детергентами
<i>Йодсодержащие:</i> раствор йода спиртовой, раствор Люголя	
<i>Йодофоры:</i> йодиол, повидон-йод (йодовидон)	
<i>Кислородотдающие (окислители)</i>	
<i>Пероксиды:</i> раствор перекиси водорода, карбамида пероксид (гидроперит)	В присутствии ферментов раны (пероксидаз, каталаз) пероксиды разлагаются и выделяют молекулярный O ₂ с образованием пены – механическое очищение раны: H ₂ O ₂ → 2H + O ₂ . Позже может выделять атомарный кислород, вызывая окисление и деструкцию мембранных белков и ферментов бактерий
<i>Композиционные препараты:</i> «Гидроперит», «Гранокс плюс», «Оксилизин», «Аниоксид 1000»	
<i>Перманганаты:</i> калия перманганат	В растворе быстро разлагается с образованием атомарного кислорода: 2KMnO ₄ + H ₂ O → 2KOH + 2MnO ₂ + 3O. Окись марганца образует плотную пленку (вяжущее действие) и предохраняет раневую поверхность от инфицирования, раздражения и уменьшает всасывание продуктов распада из раны

Группа препаратов, препараты	Механизм действия
<i>Кислоты, надкислоты и щелочи</i>	
<i>Кислоты:</i> кислота борная, натрия тетраборат (боракс), салициловая кислота, азелаиновая кислота (скенорен)	Нарушают функции (коагулируют) всех ферментативных и структурных белков, липидов бактерий. Антисептическое действие кислот пропорционально степени кислотности
<i>Надкислоты:</i> кислота надуксусная («Клиндезин окси»), кислота надмуравьиная («Первомур»)	Продукты реакции пероксида и карбоновых кислот. Сильные окислители. Уничтожают споры бактерий. Оказывают вирули-, бактери- (в том числе туберкуло-) и фунгицидное (кандида и дерматофиты) действие
<i>Щелочи:</i> раствор аммиака	Изменяют pH среды. Разрыхляют и расплавляют ткани
<i>Альдегиды и спирты</i>	
<i>Альдегиды:</i> раствор формальдегида, метенамин (гексаметилентетрамин), глутаровый альдегид (эригид), ортофталевый альдегид (офаль)	Коагулируют белки, отнимая воду протоплазмы
<i>Спирты:</i> спирт этиловый («Хоспизепт»), спирт изопропиловый («Стеризол»)	Дегидратируют микробные клетки и коагулируют белки микроорганизмов
<i>Соединения металлов</i>	
<i>Препараты серебра:</i> серебра нитрат (ляпис), серебра протеинат (протаргол), серебро коллоидное (колларгол)	В низких концентрациях блокируют ферменты бактерий, содержащие SH-группы. Образуют альбуминаты (плотные и рыхлые) с белками на поверхности тканей → уменьшение воспаления тканей.
<i>Препараты меди:</i> меди сульфат	В больших концентрациях проникают по межклеточным пространствам к окончаниям чувствительных нервов – раздражающее действие.
<i>Препараты цинка:</i> цинка сульфат, цинка окись, цинка гиалуронат	В высоких концентрациях – прижигающее действие и гибель клеток. Чем больше растворимы альбуминаты, тем больше прижигающее действие.
<i>Препараты висмута:</i> висмута трибромфенолят основной (ксероформ), висмута сублат основной (дерматол)	Ряд Шмидеберга: оказывают вяжущее (Pb, Al), раздражающее (Fe, Cu, Zn), прижигающее (Ag, Hg) действие (в зависимости от концентрации действие усиливается в ряду от Pb к Hg)

Группа препаратов, препараты	Механизм действия
<i>Ароматические соединения (группа фенола и его производных)</i>	
Резорцин («Фукорцин»), трикрезол, биклотимол, поликрезулен (ваготил), деготь березовый, ихтаммол (ихтиол)	В низких концентрациях проникают через мембраны и блокируют дегидрогеназы бактерий. В высоких концентрациях денатурируют белковые молекулы
<i>Красители</i>	
Бриллиантовый зеленый, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), этакридин	Катионы красителей вытесняют протоны и образуют плохо диссоциирующие комплексы с кислотными группами аминокислот. Соединяются с белками, липидами, мукополисахаридами бактериальной клетки
<i>Детергенты (катионные мыла)</i>	
<i>Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС):</i> этоний, бензододециния хлорид (аятин), диабак, мирамистин <i>Многокомпонентные вещества, содержащие ЧАС:</i> «Клиндезин специаль», «Лизоформин специаль», «Алмироль», «Дезактив М», «Церигель»	В водных растворах диссоциируют с образованием катионов. Являясь поверхностно активными веществами (ПАОВ), уменьшают поверхностное натяжение водных растворов, оказывают эмульгирующее и пенообразующее действие. Нарушают заряд мембран и их функцию (изменяют поверхностное натяжение на границе вода/липид), разрушают мембраны и нарушают течение жизненных процессов бактерий
<i>Третичные алкаламины (амфотензиды)</i>	
Амиксан, триацид, мистраль, алмироль	За счет свободных аминогрупп и атома третичного азота формируют щелочную РН, что повышает их активность. Обладают свойствами ПАОВ и ЧАС
<i>Нитрофураны</i>	
Нитрофурал (фурациллин)	Образуют комплекс с ДНК и нарушают синтез белка. Подавляют дегидрогеназы, необходимые для окислительно-восстановительных процессов и нарушают клеточное дыхание
<i>Оксихинолины</i>	
Хинозол, «Комбутек-2»	Образуют хелаты с металлами ферментов бактерий и подавляют синтез ДНК и белка. Способствуют образованию H_2O_2 , активируют перекисное окисление липидов, окисление SH-групп ферментов бактерий
<i>Бигуаниды (гуанидины)</i>	
Гибитан (хлоргексидин)	Дихлорсодержащее производное бигуанида. Ингибирует дигидрофолатредуктазу и образование тетрагидрофолиевой кислоты бактериями

Группа препаратов, препараты	Механизм действия
<i>Ферменты</i>	
«Эмпауэр», «Клиндезин-энзим», «Ируксол моно»	Протеолитические ферменты (содержат протеазу, амилазу, коллагеназу и др. энзимы) в составе концентрированных моющих средств с пониженным пенообразованием. Хорошие моющие и некролитические свойства
<i>Разные вещества с антисептической активностью</i>	
<i>Растительного происхождения:</i> натрия уснинат, хлорофиллипт, сангвиритин, настойка и настой календулы, эфирное масло мяты, «Ухажер» (крем, содержащий экстракты ромашки, шалфея, календулы, эвкалипта, мяты, тысячелистника)	Препараты на основе лекарственных растений содержат флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты, обладают противовоспалительной, вазопротекторной и ранозаживляющей активностью. Препараты, содержащие фитонциды и эфирные масла, органические кислоты и их производные, проявляют антимикробное действие, активируют секреторную и двигательную активность ЖКТ, оказывают антиоксидантное действие
<i>Синтетического происхождения:</i> амбазон (фарингосепт), пиклоксидин (витабакт)	Проявляют разные механизмы антимикробного действия

Современные средства представляют собой композиционные препараты на основе альдегидов, катионных поверхностно активных веществ, четвертичных аммониевых соединений, спиртов, перекисей, надкислот, третичных аминов. Это сбалансированные формулы нескольких действующих веществ-синергистов в отношении наиболее устойчивых микроорганизмов. Основные показания к назначению антисептических и дезинфицирующих средств представлены в табл. 148.

Таблица 148

Основные показания к применению антисептических и дезинфицирующих средств

Показания	Препараты
Дезинфекция белья, одежды, помещений, предметов ухода за больным	Галоидсодержащие вещества, ароматические соединения, детергенты, третичные алкиламины, гуанидины (хлоргексидин)
Обработка рук хирурга и операционного поля	Галоидсодержащие препараты, надкислоты, альдегиды, спирты, гуанидины, оксихинолины (хинозол), окислители, щелочи

Показания	Препараты
Обработка хирургических и эндоскопических инструментов	Надкислоты, многокомпонентные ЧАС, альдегиды, спирты, газы, ферменты, окислители
Гнойно-воспалительные поражения кожи	Галоидсодержащие, окислители, соли тяжелых металлов, ароматические соединения, красители, ферменты, кислоты, нитрофураны, оксихинолины (хинозол), антибиотики
Инфекции глаз	Соли тяжелых металлов, красители, нитрофураны
Промывание полостей	Нитрофураны (фурацилин), красители (этакридин), гуанидины (хлоргексидин)
Профилактика заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП)	ЧАС (мирамистин), альдегиды (цидипол), гуанидины (хлоргексидин)
В качестве химиотерапевтических средств	Оксихинолины (нитроксолин, хиниофон, мексаформ, хлорхинальдол), альдегиды (гексаметилентетрамин), нитрофураны (фурагин), антибиотики (грамицидин)

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Действие фенола на животных.

Цель: убедиться в местном и резорбтивном действии фенола.

Ход опыта: кожу спины лягушки смазать 5% раствором фенола и поместить под колпак. Наблюдать развитие интоксикации (возбуждение, изменение дыхания, судороги).

Отметить характер местного и резорбтивного действия фенола. Сделать выводы.

Опыт 2. Влияние йода, солей тяжелых металлов и перманганата калия на белок.

Цель: убедиться в коагуляционном (противомикробном) действии изучаемых веществ.

Ход опыта: в 3 пробирки, содержащие по 1 мл водного раствора куриного белка, соответственно добавить, наслаивая, по 3–4 капли 10% спиртового раствора йода, 10% раствора цинка сульфата и 0,5% раствора перманганата калия. Наблюдать за состоянием белка.

Объяснить механизм антимикробного действия каждого препарата. Сделать выводы.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Врач «Скорой помощи» был вызван к больной М., 22 лет, в связи с появлением у нее кровавой рвоты. По свидетельству соседей больная

принимала какое-то темное кристаллическое вещество. При осмотре: на губах коричневые корки, слизистая оболочка полости рта коричневого цвета, на краях языка язвы. Больная без сознания, рефлексы сохранены, зрачки расширены. Пульс 95 уд./мин, АД 70/30 мм рт. ст. При пальпации живота лицо больной исказилось, появилась рвота. Рвотные массы бурого цвета, имеют запах озона.

Чем вызвано отравление? Оказать помощь.

Задача 2. Для дезинфекции рабочих поверхностей операционного блока был использован 1% раствор хлорной извести. Через час после приготовления раствора была проведена обработка. В качестве контроля были взяты смывы. Бактериологический анализ показал наличие патогенной микрофлоры.

Объяснить причину отсутствия дезинфицирующего действия хлорной извести.

Задача 3. При грибковом стоматите больному внутрь были назначены препараты йода, что улучшило его состояние. Однако через несколько дней у больного появились насморк, конъюнктивит, повышенная саливация.

Объяснить побочные эффекты.

Тема 32. ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И ПРОТИВОПАЗИТАРНЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: обобщить, систематизировать и проверить знания студентов по фармакологии химиотерапевтических средств, применяемых в качестве противомикробных, противопаразитарных и противовирусных препаратов.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- классификации противомикробных, противопаразитарных и противовирусных средств;
- основные принципы противоинфекционной терапии;
- правила лечения различными противомикробными и противопаразитарными средствами;
- особенности механизмов действия и фармакологических свойств противомикробных, противопаразитарных и противовирусных средств;
- область применения противоинфекционных препаратов;
- основные принципы комбинирования противоинфекционных средств;
- фармакологическую коррекцию осложнений, вызванных применением противоинфекционных средств.

Студент должен уметь:

- выписать рецепты на препараты с указанием показаний к назначению;
- назначить препарат при патологии;
- выбрать препарат и обосновать тактику лечения в зависимости от клинической ситуации.

Мотивация. Обобщенные систематизированные знания противоинфекционных средств позволят подойти к дифференцированному лечению заболеваний, вызванных патогенной флорой, простейшими, гельминтами, вирусами и другими возбудителями.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты и рецепты по показаниям к назначению, а также проработать ситуационные задачи и тестовые задания по темам «Основные принципы химиотерапии. Синтетические противомикробные средства разного химического строения. Противотуберкулезные и противовирусные препараты», «Противопротозойные, противоглистные, противопирохетозные средства», «Антибиотики и противогрибковые средства», «Антисептические и дезинфицирующие средства».

Вопросы для самоподготовки

1. Общая характеристика и классификация противомикробных средств.
2. Основные принципы рациональной противомикробной терапии на примере антибиотиков пенициллинового ряда.
3. Сульфаниламидные препараты. Показания к применению. Осложнения.
4. Механизмы антимикробного действия некомбинированных и комбинированных сульфаниламидных препаратов.
5. Группы комбинированных сульфаниламидных препаратов. Обоснование их клинического применения с учетом механизма действия.
6. Производные нитрофурана. Механизм противомикробного действия. Фармакологическая характеристика. Области применения. Осложнения.
7. Производные 8-оксихинолина (5-НОК). Механизм противомикробного действия. Фармакологическая характеристика. Показания к применению. Осложнения.
8. Производные нафтиридина (налидиксовая кислота, пипемидовая кислота). Механизм противомикробного действия. Особенности фармакологического действия. Осложнения.
9. Фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин и др.). Механизм антимикробного действия. Фармакологическая характеристика. Осложнения.
10. Производные хиноксалина, фармакологическая характеристика.
11. Противотуберкулезные средства. Сравнительная фармакологическая характеристика. Принцип комбинированного назначения противотуберкулезных средств. Основные осложнения и их предупреждение.
12. Противовирусные средства. Классификация по механизму действия. Клиническое применение. Побочные эффекты.
13. Антибиотики. Классификация препаратов по механизму, спектру и конечному результату действия на микробную клетку.
14. Антибиотики, нарушающие образование микробной стенки. Препараты. Общая фармакологическая характеристика.
15. Антибиотики группы пенициллинов. Сравнительная фармакологическая характеристика препаратов. Основные осложнения. Меры помощи при анафилактическом шоке.
16. Антибиотики группы цефалоспоринов. Сравнительная антимикробная активность цефалоспоринов. Основные осложнения.
17. Антибиотики группы макролидов. Препараты. Фармакологические свойства.
18. Антибиотики левомецитинового ряда. Фармакологическая характеристика. Побочные эффекты и осложнения.

19. Антибиотики, нарушающие синтез нуклеиновых кислот и белка. Препараты. Общая фармакологическая характеристика.
20. Антибиотики аминогликозидного ряда. Препараты. Особенности антибактериального спектра действия. Побочные эффекты и осложнения.
21. Антибиотики тетрациклинового ряда. Препараты. Фармакологическая характеристика. Побочные эффекты и осложнения.
22. Антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны. Особенности их клинического применения.
23. Противогрибковые антибиотики. Клиническая классификация. Нистатин и леворин. Особенности фармакологического действия.
24. Циклические полипептиды (полимиксины). Линкозамиды и гликопептиды, их фармакологическая характеристика.
25. Антибиотики и противогрибковые препараты, применяемые для лечения дерматомикозов. Особенности их действия. Правила лечения.
26. Антибиотики, применяемые для лечения глубоких микозов. Особенности их применения. Осложнения и побочные эффекты.
27. Обоснование фармакологической коррекции нарушений, вызванных антибактериальной химиотерапией. Эубиотики, витамины, иммунокорректоры.
28. Классификация противопротозойных средств. Противомаларийные средства, влияющие на тканевые и эритроцитарные формы плазмодия.
29. Противоспирохетозные средства. Фармакологические свойства.
30. Противоамебные и противолямблиозные средства. Характеристика препаратов, действующих в зависимости от локализации возбудителя.
31. Противонематодозные и противоцестодозные средства, фармакологическая характеристика. Принципы лечения гельминтозов.
32. Противотрематодозные средства. Фармакологическая характеристика, препараты.
33. Антигельминтные средства. Классификация. Механизм действия.
34. Антисептические и дезинфицирующие средства. Понятие, классификация.
35. Противолейшманиозные и противотоксоплазмозные средства. Характеристика препаратов. Меры помощи при передозировке.
36. Галогенсодержащие антисептики и дезинфицирующие средства. Механизм действия. Область применения.
37. Окислители как антисептические средства. Фармакологические свойства, показания к назначению.
38. Соединения тяжелых металлов. Антисептические свойства. Применение. Меры помощи при отравлении.
39. Группа альдегидов, фенолов и их производных в качестве антисептических и дезинфицирующих средств.

40. Красители, спирты и фитонциды в качестве антисептических средств.

41. Кислоты, щелочи и мыла как антисептики и дезинфицирующие средства.

Содержание занятия

Итоговое занятие оценивается по результатам письменного ответа, в соответствии с предложенным заданием по билету.

Образец билета

Билет 1.

1. Выписать рецепты и указать показания к назначению: бисептол, бициллин-5, декарис.

2. Выписать рецепты по показаниям: для массовой профилактики малярии, при кандидамикозе.

3. Ответить на вопросы:

– сульфаниламидные препараты. Обоснование правил назначения;

– антигельминтные средства. Классификация. Механизм действия.

4. Решить одну из ситуационных задач данного раздела.

После проверки тестовых заданий, письменной работы и индивидуального обсуждения ответов проводится разбор типичных ошибок и вопросов темы, вызывающих затруднения у студентов.

Дается общее заключение о степени усвоения теоретических знаний и практических навыков по разделу антимикробных и противопаразитарных средств.

Тема 33. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Цель занятия: изучить токсические свойства химических веществ, взаимодействие ядов с организмом и патологические состояния, связанные с ним, а также усвоить основные принципы терапии и методы детоксикации организма при отравлениях.

Конкретные задачи.

Студент должен знать:

- содержание токсикологии как науки;
- токсикологическую классификацию ядов по избирательности действия на системы организма;
- общую характеристику токсического действия веществ на организм;
- пути поступления яда в организм и виды отравлений;
- симптомы передозировки и отравлений некоторыми лекарственными препаратами;
- классификацию антидотов, комплексонов;
- основные принципы детоксикации организма при острых отравлениях.

Студент должен уметь:

- обосновать выбор препарата или антидота с учетом патогенетических механизмов действия, абсолютных и относительных противопоказаний;
- правильно выбрать дозу и путь введения препарата в зависимости от характера отравления;
- выписать рецепт в соответствующей лекарственной форме.

Мотивация. Знание принципов детоксикации необходимо врачам любого профиля для оказания неотложной помощи при отравлении лекарственными препаратами и токсическими веществами различной природы.

Задания для самоподготовки

Выписать рецепты на препараты: апоморфина гидрохлорид, атропина сульфат, неостигмина метилсульфат (прозерин), аминостигмин, дипириксим, норэпинефрин (норадреналина гидротартрат), эпинефрина гидрохлорид (адреналина гидрохлорид), допамин, пропранолол (анаприлин), магнезии сульфат, диазепам, налоксон, кофеин, калия хлорид, кальция хлорид, фуросемид, трометамол (трисамин), декстроза (глюкоза), протамина сульфат, калия перманганат, димеркапрол (унитиол), тетацин кальция, пеницилламин (купренил), метилтиониния хлорид (метиленовый синий), гемодез, декстран (реополиглюкин, полиглюкин), флумазенил, преднизолон, глюкагон, инсулин.

Выписать рецепты по показаниям: при отравлении общими анестетиками, снотворными средствами, бензодиазепинами, наркотическими анальгетиками, холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами, ганглиоблокаторами, клонидином (клофелином), психостимуляторами, антикоагулянтами, сердечными гликозидами, солями тяжелых металлов (ртути, свинца), алкоголем, атропином.

Вопросы для самоподготовки

1. Понятие о яде. Виды отравлений и пути поступления яда в организм.
2. Токсикологическая классификация ядов.
3. Виды действия ядов на организм.
4. Характеристика общих симптомов острых отравлений со стороны органов и систем.
5. Понятие о специфической (антидотной) и неспецифической терапии при отравлениях.
6. Основные принципы детоксикации организма при острых отравлениях:
 - идентификация яда;
 - прекращение поступления яда в организм;
 - ускорение выведения яда из организма;
 - обезвреживание циркулирующего яда в организме;
 - восстановление и поддержание функций жизненно важных органов и систем (симптоматическая терапия).
7. Механизм действия антидотов: натрия тиосульфата, метилтиониния хлорид (метиленового синего), димеркапрола (унитиола), комплексообразователей и показания к их применению.

Содержание занятия

Отравление – стойкое или временное функциональное или морфологическое нарушение отдельных систем, возникающее под влиянием химического агента в токсической дозе.

По степени токсичности отравляющие вещества подразделяют на 4 класса (табл. 149).

Таблица 149

Классификация ядов по степени токсичности

Степень (класс) токсичности	Ингаляционное введение		Энтеральное введение LD ₅₀ (мг/кг)
	CL ₅₀ (мг/л)	ПДК (мг/м ³)	
Чрезвычайно токсичные	1	1	15
Высокотоксичные	1–10	10	15–150
Умеренно токсичные	11–40	100	151–1500
Малотоксичные	40	Более 100	Более 1500

Наибольшее значение для токсиколога имеет разделение химических веществ по их способности избирательного токсического действия на отдельные органы и системы (табл. 150).

Таблица 150

Классификация ядов по избирательной токсичности

Характер избирательной токсичности	Характерные представители токсических веществ
<i>Сердечные яды:</i> кардиотоксическое действие – нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда	Сердечные гликозиды (дигиталис, дигоксин, лантозид и др.); трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин); растительные яды (аконит, чемерица, заманиха, хинин и др.); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия
<i>Нервные яды:</i> нейротоксическое действие – нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи	Психофармакологические средства (наркотики, транквилизаторы, снотворные); фосфорорганические соединения; угарный газ; производные изониазида (тубазид, фтивазид); алкоголь и его суррогаты
<i>Печеночные яды:</i> гепатотоксическое действие – токсическая гепатопатия	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и др.); ядовитые грибы (бледная поганка); фенолы и альдегиды; ацетаминофен (парацетамол)
<i>Почечные яды:</i> нефротоксическое действие – токсическая нефропатия	Соединения тяжелых металлов; этиленгликоль; щавелевая кислота; аминокгликозиды
<i>Кровяные яды:</i> гематотоксическое действие – гемолиз, метгемоглобинемия	Анилин и его производные; нитраты и нитриты; мышьяковистый водород
<i>Желудочно-кишечные яды:</i> гастроэнтеротоксическое действие – токсический гастроэнтерит	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и мышьяка

Основные принципы детоксикации организма при острых отравлениях

1. Восстановление функций жизненно важных органов и систем.
2. Прекращение поступления яда в организм (из желудочно-кишечного тракта, легких, кожи и слизистых оболочек):
 - механическое удаление с поверхности кожи и слизистых оболочек;
 - промывание желудка и назначение рвотных средств;
 - назначение солевых слабительных;
 - назначение средств, вызывающих физико-химическую инактивацию ядов (при отравлении морфином – KMnO_4);
 - прием вяжущих, обволакивающих и адсорбирующих средств;

– прекращение ингаляции ядовитого пара или газа.

3. Ускорение выведения яда из организма:

– проведение форсированного диуреза;

– усиление моторики кишечника;

– усиление вентиляции легких;

– назначение потогонных средств;

– гемодиализ и перитонеальный диализ, гемосорбция, плазмаферез (в тяжелых случаях);

– переливание крови;

– коррекция кислотно-щелочного равновесия.

4. Обезвреживание циркулирующего яда в организме специфическим антитодом в случае, если установлено ОВ:

• антитодная терапия:

– химическая – димеркапрол (унитиол), ЭДТА, тиосульфат натрия, метгемоглобинообразователи и др.);

– физическая – активированный уголь, карболен, актилен, полифепан, лигносорб и др.;

– фармакологическая – атропин, налоксон, флумазенил, аминостигмин;

• применение специфических антагонистов (опиаты – налоксон, бензодиазепины – флумазенил),

• применение декстрозы (глюкозы), усиливающей дезинтоксикационную функцию печени,

• назначение индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, хлорпромазин, кофеин),

• назначение стимуляторов метаболизма: витамины В₁, В₆, В₁₂ и поляризующие смеси.

5. Ликвидация последствий отравления и поддержание функций жизненно важных органов и систем:

– вливание крови, плазмы, плазмозаменителей, декстрозы (глюкозы), изотонического раствора (при отравлении атропином, метгемоглобинообразователями, резерпином, солями мышьяка, ртути и др.);

– гормоны, витамины;

– антибиотикотерапия (отравления, сопровождающиеся ожогами, в том числе пищеварительного тракта);

– антиоксиданты (усиливают действие рецепторных веществ) и антигипоксанта;

– пиридоксин, тиамин, рибоксин, цитофлавин и др.;

– антагонисты Са²⁺.

Выбор терапии определяется клиническим синдромом интоксикации (табл. 151). Характеристика препаратов, применяемых для удаления ядов с поверхности тела, представлена в табл. 152.

**Основные клинические синдромы
при острых отравлениях и меры помощи**

Синдром	Токсиканты
Неврологический	Холинолитики, дифенгидрамин (димедрол), прометазин (пипольфен), наркотические анальгетики, стрихнин, окись углерода, соединения мышьяка, соединения солей тяжелых металлов, хлорированные углеводороды
Синдром нарушения дыхания:	
гипоксическая форма	Метгемоглобинообразователи, гемолитические яды (нитриты, метиленовый синий, кислоты, щелочи, анилин)
легочная форма	Вследствие острой пневмонии, отека легких, трахеобронхита (аммиак, хлор, дифосген)
центральная форма	На фоне глубокой комы (ФОС, пахикарпин)
аспирационно-обтурационная форма	При закупорке воздухоносных путей (ФОС)
Синдром нарушения кровообращения:	Хинин, хлор, аммиак, наркотические яды, хлорированные углеводороды, мышьяксодержащие вещества
токсический шок	Концентрированные растворы кислот, щелочей
гипертонический синдром	Анилин, фосфорорганические соединения, аммиак, хлор
аритмии	Токсические вещества, в механизме действия которых участвуют холинореактивные и адренореактивные системы СГ, аминофиллин
острая сердечная недостаточность	При отравлениях, сопровождающихся уменьшением ОЦК, потерей воды и натрия, поносом и неукротимой рвотой, при увеличении емкости сосудистого русла
Синдром острой почечной недостаточности	Сульфаниламиды, окись углерода, уксусная эссенция, алкоголь, этиленгликоль, соли тяжелых металлов и мышьяка
Синдром печеночной недостаточности	Хлорированные углеводороды, формальдегид, алкоголь и его суррогаты, сульфаниламиды
Синдром нарушения кислотно-щелочного состояния	Барбитураты, наркотические анальгетики, сульфаниламидные препараты, фосфорорганические соединения, концентрированные кислоты, щелочи
Синдром нарушения водно-электролитного баланса	Сердечные гликозиды, мочегонные средства, отравления, сопровождающиеся неукротимой рвотой, острой почечной недостаточностью, гемолизом

Средства обеззараживания яда на поверхности тела

Яд	Средства обеззараживания
Карбофос, хлорофос и другие ФОС	10–15% раствор нашатырного спирта или 5–6% раствор гидрокарбоната натрия – вызывают гидролиз яда
Фенол, крезол	Растительное масло, полиэтиленгликоль (вазелиновое масло нельзя!)
Скипидар, бензин, четыреххлористый углерод	Теплая мыльная вода (спирт этиловый нельзя!)
Калия перманганат	0,5–1% раствор аскорбиновой кислоты или смесь равных объемов 3% раствора перекиси водорода и 3% раствора уксусной кислоты. Предотвращают образования атомарного кислорода, едкого калия, двуокиси марганца, повреждающих ткани

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравлений

1. **Токсикогенная фаза** – период, в течение которого яд находится в организме и оказывает специфическое токсическое действие на «мишени».

2. **Соматогенная фаза** – неспецифическая реакция организма, возникающая после удаления или разрушения яда.

Антидоты – обезвреживающие и функциональные антагонисты ядов. Антидот действует только в период токсикогенной фазы, когда яд находится в организме и оказывает специфическое воздействие. В соматогенной фазе после удаления или разрушения токсического агента антидоты не действуют.

Наибольшая продолжительность токсической фазы отмечается при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8–12 сут), наименьшая – при воздействии на организм высокотоксичных и быстрометаболизирующих соединений (цианидов, хлорированных углеводов).

Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и используется только после клинико-лабораторного диагноза вида интоксикации.

Классификация специфических антидотов и некоторых противоядий представлена в табл. 153.

Классификация некоторых антидотов

Противоядия	Токсические вещества
<i>Химические (токсикотропные)</i>	
<i>Контактного действия:</i>	
кислоты	Щелочи
сорбенты, аскорбиновая кислота	Все, кроме цианидов, железа, лития, малатиона, ДДТ, перманганата калия

Противоядия	Токсические вещества
<i>Парентерального действия:</i> протамина сульфат комплексоны (ЭДТА, купренил)	Гепарин Тяжелые металлы (свинец, медь)
<i>Биохимические (токсикокинетические)</i>	
Метилтиониния хлорид (метилено- вый синий), амилнитрит, нитрит натрия	Цианиды (цианметгемоглобин)
Витамин В ₆	Изониазид (фтивазид)
Димеркапрол (унитиол), натрия тиосульфат	Тяжелые металлы (ртуть, медь)
Этиловый алкоголь	Метиловый спирт, этиленгликоль
Налоксон	Морфин, омнопон
Оксимы (дипироксим, диэтиксим)	Фосфорорганические соединения
Цитохром	Оксись углерода
Токоферол (ионол, дибунол)	Дихлорэтан, 4-хлористый углерод
Фенобарбитал	Фосфорорганические соединения, динитрофенол
Хлорамфеникол (левомицетин)	Дихлорэтан
<i>Фармакологические (симптоматические) антагонисты</i>	
Атропина сульфат	Армин, пилокарпин, ФОС и др.
Физостигмин (эзерин)	Атропин, амитриптилин
Кофеин, камфора	Барбитураты
Глюкагон	Инсулин

При терапии острых и хронических отравлений часто используются комплексообразователи. Классификация комплексообразователей представлена в табл. 154.

Таблица 154

Классификация комплексообразователей

Комплексообразователь	Токсикант
Тетрацин-кальций (CaNa ₂ ЭДТА)	Тяжелые и редкоземельные элементы и их соединения: свинец, торий, кадмий, кобальт, ртуть
Пентацин	Плутоний, радиоактивные натрий, цезий, цинк, свинец, смесь продуктов деления урана
Динатриевая соль этилен- диаминтетрауксусной кислоты (Na ₂ ЭДТА)	Сердечные гликозиды; при заболеваниях, сопровождающихся избыточным отложением солей Ca ⁺⁺ в организме, окостенением скелета, артритах с отложением Ca ⁺⁺ в мышцах, почках, сосудах
Пеницилламин (купренил)	Соединения меди и свинца
Дефероксамин (десфераль)	Соединения железа и алюминия

Комплексообразователи образуют стойкие малодиссоциирующие комплексы со многими двух- или трехвалентными металлами, которые быстро выводятся с мочой.

Комплексообразователи противопоказаны при нефритах, нефрозах, заболеваниях печени. $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, кроме того, противопоказан при гемофилии, пониженной свертываемости крови, гипокальциемии.

Учебно-исследовательская работа студентов

Опыт 1. Влияние холиноблокаторов на течение острого отравления карбофосом.

Цель: выявить функциональный антагонизм между фосфорорганическими соединениями и препаратами, блокирующими холинореактивные системы.

Ход опыта: 2 мышам с одинаковой массой тела ввести внутривентально по 0,5 мл карбофоса. Одной из них одновременно ввести 0,2 мл 0,1% раствора атропина. Наблюдать за состоянием мышей.

Объяснить причину гибели одной и сохранение судорожного состояния у другой мыши. Сделать выводы.

Опыт 2. Влияние активированного угля на токсичность стрихнина.

Цель: доказать эффективность адсорбента при пероральных отравлениях.

Ход опыта: насыпать в пробирку небольшое количество активированного угля и прилить к нему 2 мл 0,01% раствора нитрата стрихнина. Взболтать раствор с углем и профильтровать. Взять двух лягушек одного пола и примерно одинаковой массы. Одной из них ввести в бедренный лимфатический мешок 1 мл фильтрата, а другой – 1 мл 0,01% раствора нитрата стрихнина. Посадить лягушек под воронку и наблюдать за их поведением.

Объяснить полученные результаты и сделать заключение об их практическом значении.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. В приемный покой больницы поступила девушка в сопровождении матери. Со слов матери стало известно, что она обнаружила дочь дома в бессознательном состоянии. На тумбочке остались 2 пустые упаковки из-под фенотербитала.

Указать последовательность детоксических мероприятий.

Задача 2. Врач «Скорой помощи» был вызван к пострадавшим, находящимся в бессознательном состоянии. После оказания медицинской помощи отец пришел в себя и рассказал, что вчера они с сыном приехали на дачу, несколько часов поработали, устали, растопили печку и уснули. Рано утром

отец почувствовал сильнейшую головную боль, головокружение, рвоту. Попытался встать с кровати и упал, потеряв сознание.

Какова причина отравления? Тактика врача.

Задача 3. Врач «Скорой помощи» вызван на квартиру, где были обнаружены 3 молодых человека в бессознательном состоянии. Соседи сообщили, что вчера один из них, живущий в этой квартире, праздновал день рождения. Больной Б., 19 лет, лежит на полу, около него следы рвотных масс. Выдыхаемый воздух и рвотные массы имеют одинаковый спиртовой запах. Во время осмотра больной Б. пришел в сознание и сообщил, что левым глазом едва различает предметы, а правым не видит ничего.

Какова причина отравления? Оказать помощь пострадавшим.

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Тема 4

1. Сердечные гликозиды при острой сердечной недостаточности назначают внутривенно медленно.
2. Эфедрин вызывает явление тахифилаксии.
3. Сульфаниламидные препараты вызвали аллергическую реакцию.
4. При совместном применении пентамина и папаверина проявился эффект потенцирования.

Тема 5

1. Прокаин, введенный в воспаленную ткань, не проявляет обезболивающий эффект в кислой среде pH, так как изменяется механизм действия.
2. Необходимо увеличить давление на барорецепторы кишечника, для чего запить раствор магния сульфата двумя стаканами воды.
3. Отхаркивающий эффект травы мышатника проявляется за счет раздражающего действия на слизистую оболочку желудка и рефлекторную стимуляцию центра vagus, что привело к проявлению побочного эффекта у больного гастритом.

Тема 6

1. У больной отравление дихлофосом – необходима атропиназация.
2. Больному введен цитизин (цититон). Отсутствие эффекта объясняется реализацией снотворного действия через другие механизмы.
3. Вначале малые дозы никотина возбуждают Н-холинорецепторы, а затем большие дозы блокируют те же рецепторы.

Тема 7

1. У больной наблюдается отравление ганглиоблокатором – следует ввести адреномиметики (ноэргинифрин), гемостатики и провести гемодиализ.
2. Ребенок отравился плодами красавки, содержащими атропин. Антидотом является аминестегмин.
3. Больному введен платифиллин, который повышает внутриглазное давление. Помощь: глазные капли пилокарпина.

Тема 8

1. Больному можно использовать α -адреномиметики (фенилефрин – мезатон, этилефрин – фетанол).
2. Больному назначен эфедрин – симпатомиметик с центральным компонентом действия, который вызывает возбуждение ЦНС и другие симпатические эффекты, а при повторных введениях – тахифилаксию.

3. Роженице следует назначить β_2 -адреномиметик – фенотерол (партусистен), сальбутамол (сальбупарт).

4. При бронхиальной астме предпочтительно назначить ингаляционно селективный β_2 -адреномиметик фенотерол (беротек) или сальбутамол (совентол).

Тема 9

1. Больному был назначен пропранолол, который через блокаду β_2 -рецепторов провоцировал приступ у бронхоспазма. Следует отдать предпочтение селективным β_1 -блокаторам – атенололу или метопрололу.

2. Больному был назначен α_1 -, α_2 -адреноблокатор – фентоламин, который может вызвать рефлекторную тахикардию за счет блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов и увеличения высвобождения норадреналина.

3. Следует назначить прозалин, селективный блокатор α_1 -рецепторов, так как он не блокирует пресинаптические α_2 -рецепторы и не вызывает тахикардию.

4. Больному длительно назначался резерпин, который вызвал усиление секреции и перистальтики кишечника.

5. Больному назначен кардиоселективный β -адреноблокатор метопролол. Вызывает отрицательные кардиальные эффекты, в том числе инотропный, с застоем крови в малом круге кровообращения.

6. Резерпин – симпатолитик, истощающий запасы нейромедиаторов (дофамина, норадреналина), в том числе в ЦНС.

Тема 10

1. Больному следует ввести допамин (2–5 мкг/кг·мин внутривенно). Возбуждает D-рецепторы миокарда (кардиостимулирующее действие) и сосудов (вазодилатация и децентрация кровообращения).

2. Больному был назначен метоклопрамид (церукал) – D-блокатор гладкой мускулатуры желудка и тонкого кишечника. Вызывает усиление моторики и перистальтики ЖКТ, способствует эвакуации кислого содержимого. Блокирует D-рецепторы экстрапирамидной системы (паркинсонизм) и гипоталамо-гипофизарной системы (гиперпролактинемия). D-блокатор, не проникающий в ЦНС, – домперидон (мотилиум).

3. Больному назначен серотонина адипинат. Возбуждает 5HT-рецепторы гладкой мускулатуры и тромбоцитов. Повышает тонус сосудов и агрегацию тромбоцитов, вызывает раздражение вены и рвотного центра. Для уменьшения побочных эффектов вводить внутривенно капельно в 100–150 мл 5% раствора глюкозы.

4. Антигистаминный препарат: дифенгидрамин – димедрол или хлоропирамин – супрастин. Блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы и препятствует действию высвободившегося гистамина (предупреждает развитие аллергической реакции). Причины осложнений связаны с неизбирательным действием (блокируют М-ХР, N-ХР) – вызывают угнетение ЦНС, снижение АД и атропиноподоб-

ные эффекты. Не вызывают таких осложнений препараты третьего поколения (эриус).

Тема 12

1. При острой алкогольной интоксикации возникают угнетение дыхательного центра, гипоксия и метаболический ацидоз, поэтому фармакотерапия направлена на устранение патофизиологических механизмов ацидоза и гипоксии – назначается натрия гидрокарбонат внутривенно.

2. Следует ввести бемеград и подключить к ИВЛ; ввести раствор натрия гидрокарбоната внутривенно капельно.

3. После введения предидона следует ввести внутривенно теплый физиологический раствор (промыть вену).

Тема 13

1. Фенитоин (дифенин) обладает тератогенным эффектом. Сохранение беременности невозможно. Фенитоин индуцировал микросомальные ферменты печени и тем самым понизил эффективность гормональных контрацептивов.

2. Лекарственный паркинсонизм при лечении нейролептиками объясняется блокадой D₁-рецепторов ЦНС. Для нивелирования проявлений лекарственного паркинсонизма следует назначить центральные холиномиметики.

3. Для купирования судорожного синдрома следует ввести диазепам внутримышечно.

Тема 14

1. Бутадиион следует заменить на более сильный препарат диклофенак, и если имеются противопоказания для диклофенака, то использовать артротек (диклофенак + мизопростол).

2. Препарат выбора селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид (найз).

3. Больному предпочтительнее ввести налоксон – полный антагонист опиатных рецепторов. Дополнительно вводится атропин.

Тема 15

1. Антипсихотики, например хлорпромазин (аминазин).

2. Психостимулятор, например кофеин.

3. Седативный комбинированный препарат, например корвалол.

Тема 16

1. Стрихнин вызывает титанические судороги мышечных сгибателей и разгибателей. Во время приступа дыхание отсутствует. При длительном отсутствии дыхания возможен летальный исход.

2. Развилось истощение медиаторов-моноаминов.

3. Резерпин нарушает депонирование в везикулах и тем самым подставляет медиаторы под действие МАД, фермент расщепляет катехоламины, запасы их постепенно истощаются, и АД снижается. Нидамид необратимо ингибирует МАО. В результате под действием нервного импульса увеличивается высвобождение недепонированных катехоламинов в синаптическую щель. Катехоламины возбуждают фосфаминовые и адренорецепторы, что сопровождается соответствующими эффектами.

4. Ноотропы (психометаболические стимуляторы). Активируют метаболизм пораженной ткани головного мозга, повышают утилизацию глюкозы и кислорода нейронами. Стимулируют ферменты цикла Кребса, образование нейтронов, увеличивают синтез РНК, белка, липидов и пластические процессы. Улучшают кровоснабжение головного мозга и транскозальную передачу информации.

Тема 18

1. Следует назначить дигитоксин в комбинации с панангином.
2. У больного проявились симптомы интоксикации дигитоксином. Для их устранения следует ввести панангин, натриевую соль ЭДТА, унитиол, фенитоин.

Тема 19

1. Нитраты вызывают головную боль и головокружение. Причиной этих побочных эффектов является резкое падение АД и расширение мозговых сосудов. Уменьшает выраженность побочных эффектов одновременный прием валидола, кофеина, циннаризина, кардиамин.

2. Назначенная тромболитическая терапия привела к расширению зоны инфаркта (реперфузионный синдром). Назначать кардиоцитопротекторы. Развился синдром «рикошета» из-за увеличения высвобождения медиаторов при пропуске приема препарата.

Тема 20

1. Ухудшение состояния больного объясняется пропуском приема клофелина, Развился синдром «рикошета» из-за увеличения высвобождения медиаторов при пропуске приема препарата.

2. Больному во время операции введена большая доза новокаина, который при резорбтивном действии снижает АД. Для восстановления давления следует ввести никетамид (кардиамин), фенилефрин (мезатон).

3. При транзиторном нарушении мозгового кровообращения используют кавинтон, ноотропил, цитофлавин, бетасерк.

Тема 21

1. Дихлотиазид нарушает выведение мочевой кислоты и поэтому может провоцировать подагру. Больному следует назначить аллопуринол.

2. Недопустима комбинация, так как фуросемид повышает токсичность ди-гитоксина, вызывая гипокалиемию. Дефицит калия приводит к аритмиям.

3. Объем раствора натрия гидрокарбоната рассчитывается по формуле $V = V_e \times m_{\text{тела}} \times \text{коэффициент}$ для раствора 8,4% натрия гидрокарбоната. Объем составляет 210 мл.

Тема 22

1. Для стимуляции эпителизации и иммунных сил организма следует назначить метилурацил и другие стимуляторы синтеза белка.

2. Для остановки кровотечения следует назначить внутрь смесь из 100 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты и 400 ЕД тромбина в 2 приема в холодном виде с интервалом 15 мин.

3. Критерием адекватной антикоагуляционной терапии является МНО. Время свертывания крови должно увеличиться в 2–3 раза.

4. У больной наблюдаются симптомы интоксикации железом. Антидотом (комплексом) является десфераль.

Тема 23

1. После тиреоэктомии доза α -тироксина подобрана неправильно. У больного проявились симптомы передозировки, поэтому следует привести в соответствие дозу препарата с уровнем ТТГ, Т3, Т4.

2. Обе женщины будут получать один препарат, но схемы и пути введения разные: для родостимуляции окситоцин внутривенно 5 ЕД разделенный на 3 приема с интервалом 15 мин; для устранения атонического послеродового кровотечения 5 ЕД препарата капельно на физрастворе.

3. Больному следует назначить таблетированные сахароснижающие гликви-дон или метформин, или репаглинид, при одновременном строгом соблюдении безуглеводной диеты.

Тема 24

1. Эстрогенные препараты больной принимать нельзя, следует провести дополнительное обследование.

2. Преднизолон вызвал ulcerогенный эффект и желудочное кровотечение, что объясняется снижением синтеза простагландинов и катаболическим действием стероида.

Тема 26

1. У матросов наблюдаются симптомы передозировки витамина А – ретино-ла. Следует назначить витамины D, С, Е, глюкокортикоиды.

2. Больной получал витамин D (эргокальциферол) с препаратом Ca^{++} , кото-рый увеличивает всасывание ионов Ca^{++} .

3. Больному введена стрептокиназа. Препарат – продукт жизнедеятельности гемолитического стрептококка с выраженными антигенными свойствами, его следует вводить вместе с преднизолоном. При наличии в анамнезе стрептококковой инфекции (в прошлом) использовать рекомбинантные (полученные методом генной инженерии) неаллергенные тромболитики.

Тема 28

1. Больному назначен комбинированный сульфаниламидный препарат, метаболиты которого вызывают кристаллурию. Больной не соблюдал правила лечения.

2. Интерферон назначается с профилактической целью. При позднем назначении препарата с лечебной целью не наблюдается эффект.

3. В составе комбинированной терапии больному назначен антибиотик аминогликозидного ряда, который вызвал побочные действия. Необходима замена препарата.

Тема 29

1. Перечисленные симптомы побочных эффектов характерны для антибиотиков тетрациклинового ряда.

2. Больному внутривенно введены большие дозы антибиотиков пенициллинового ряда.

3. Больному назначен антибиотик аминогликозидного ряда. Следует отметить антибиотик, назначить мильгамму и нейротицопротекторы.

Тема 30

1. Больному был рекомендован хингамин (оказывает гематошизотропное, антиаритмическое и противовоспалительное действие). Учитывая побочные эффекты его, следует назначить препарат из другой химической группы, например артемизинин.

2. Для лечения множественных глистных инвазий используются пирантел, левамизол.

3. Для лечения энтеробиоза назначен пирвиния памоат (цианиновый краситель). Можно использовать: мебендазол, тиабендазол, пиперазин, нафтамон, пирантел.

4. Для лечения лямблиоза используются метронидазол, фуразолидон.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

Базисная и клиническая фармакология ; т. 1 и 2 / под ред. Бертрам Г. Катсунга ; пер. с англ. – М. , 1998. – 612 с., 670 с.

Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология : национальное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.Г. Кукес, В.К. Лепяхин, В.И. Петров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.

Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 938 с.

Маркова, И.В. Фармакология : учебник для студентов педиатрических факультетов мед. институтов / И.В. Маркова, И.Б. Михайлов, М.В. Неженцев. – СПб. : Фолиант, 2001. – 415 с.

Машковский, М.Д. Лекарственные средства ; 16-е изд. / М.Д. Машковский. – М. : ООО «Новая Волна», 2010. – 1216 с.

Рациональная фармакотерапия : руководство для практикующих врачей. – М. : «Литтерра», 2010. – 972 с.

Руководство к лабораторным занятиям по фармакологии / под ред. Д.А. Харкевича. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013 – 452 с.

Харкевич, Д.А. Фармакология / Д.А. Харкевич. – М. : Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 756 с.

Дополнительная

Абрамченко, В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии : руководство для врачей / В.В. Абрамченко, М.А. Башмакова, В.В. Корхов. – СПб. : СпецЛит, 2000. – 219 с.

Александровский, Ю.А. Психофармакотерапия пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, Л.М. Барденштейн, А.С. Аведжова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 250 с.

Арушанян, Э.Б. Хронофармакология / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь, 2005. – 424 с.

Бертрам, Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология ; в 2 т. / Г. Бертрам Катцунг. – Изд-ва : Бином, Диалект, 2007. – 648 с., 662 с.

Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. – СПб. : Невский диалект, 2000. – 297 с.

Бобров, Л.Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней / Л.Л. Бобров [и др.] / под ред. Л.Л. Боброва. – СПб. : ВМедА, 2000. – 368 с.

Галенко-Ярошевский, П.А. Сердечные гликозиды. Фармакология. Клиническое применение / П.А. Галенко-Ярошевский, С.М. Лемкина, В.В. Гацура. – М. : Медицина, 1998. – 250 с.

Гилман, А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману ; т. 1–4 / А.Г. Гилман / под ред. Р.Р. Алиповой ; пер. с англ. – М., 2006. – 336 с.

Елинов, Н.П. Современные лекарственные препараты: справочник с рецептурой / Н.П. Елинов, Э.Г. Громова. – СПб. : Питер, 2000. – 928 с.

Ершов, Ф.И. Антивирусные препараты / Ф.И. Ершов. – М. : Медицина, 1998. – 192 с.

Иванец, Н.Н. Руководство по наркологии / Н.Н. Иванец. – Медицинское информационное агентство, 2008. – 944 с.

Клиническая токсикология детей и подростков ; в 2 т. / под ред. И.В. Марковой и др. – СПб. : Интермедика, 1999. – 400 с.

Корхов, В.В. Контрацептивные средства : руководство для врачей / В.В. Корхов. – СПб. : СпецЛит, 2000. – 156 с.

Криштопенко, С.В. Доза – Эффект / С.В. Криштопенко, М.С. Тихонов, Е.Б. Попова. – М. : Медицина, 2008. – 286 с.

Крылов, С.С. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты / С.С. Крылов [и др.]. – СПб. : Лань, 1999. – 160 с.

Майский, В.В. Фармакология для студентов. 288 вопросов и ответов / В.В. Майский. – М., 2007. – 96 с.

Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. – М. : МИА, 2005. – 1540 с.

Михайлов, И.Б. Основы рациональной фармакотерапии / И.Б. Михайлов. – СПб. : Наука РАН, 1999. – 476 с.

Рамачандран, А. Фармакология в вопросах и ответах / А. Рамачандран / под ред. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна ; пер. с англ. – М., 2009. – 560 с.

Рациональная фармакотерапия : серия Руководство для практикующих врачей. – М. : Литература, 2005. – 975 с.

Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М. : АстраФармСервис, 2012. – 1662 с.

Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей ; 5-е изд., испр. / под ред. В.М. Виноградова. – СПб. : СпецЛит, 2009. – 864 с. : ил.

Чучалин, А.Г. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств / А.Г. Чучалин, Ю.Б. Белоусов, Р.У. Хабриев, А.Е. Зиганшин. – М., 2006. – 768 с.

Шабанов, П.Д. Основы наркологии / П.Д. Шабанов. – Лань, 2002. – 560 с.

Яковлев, С.В. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии / С.В. Яковлев, В.П. Яковлев. – М. : Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2002. – 127 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Тема 1. Введение в общую рецептуру. Твердые и мягкие лекарственные формы.....	5
Тема 2. Жидкие лекарственные формы.....	9
Тема 3. Итоговое занятие по общей рецептуре	12
Тема 4. Вопросы общей фармакологии.....	14
Тема 5. Вещества, действующие в области окончаний чувствительных нервов	23
Тема 6. Введение в фармакологию синапсотропных средств. Вещества, возбуждающие М- и Н-холинорецепторы. Антихолинэстеразные средства.....	33
Тема 7. Холинолитические средства	40
Тема 8. Адреномиметики	47
Тема 9. Антиадренергические средства (симпатолитики, адреноблокаторы).....	56
Тема 10. Вещества, влияющие на дофамин-, гистамин- и серотонинергические системы.....	63
Тема 11. Итоговое занятие по вопросам общей фармакологии и фармакологии препаратов, регулирующих функции периферического отдела нервной системы	77
Тема 12. Общие анестетики. Алкоголи.....	81
Тема 13. Снотворные средства. Противосудорожные, противоэпилептические, противопаркинсонические средства.....	89
Тема 14. Наркотические и ненаркотические анальгетики	99
Тема 15. Антипсихотические средства, транквилизаторы, общеседативные средства.....	108
Тема 16. Антидепрессанты. Нормотимики. Психостимуляторы. Ноотропы. Аналептики. Общетонизирующие средства.....	116
Тема 17. Итоговое занятие по веществам, влияющим на ЦНС	127
Тема 18. Кардиотонические и кардиостимулирующие средства	131
Тема 19. Антиангинальные и антиаритмические средства	138
Тема 20. Вещества, влияющие на тонус сосудов	146
Тема 21. Вещества, влияющие на водный, ионный и кислотно-основной баланс	157
Тема 22. Вещества, влияющие на систему крови	166
Тема 23. Гормоны и гормональные препараты белковой и полипептидной структуры. Антигормональные средства.....	176
Тема 24. Гормоны и гормональные препараты стероидной природы. Маточные средства	188
Тема 25. Фармакология средств, применяемых у беременных и новорожденных	200

Тема 26. Витаминные и антивитаминные препараты. Ферментные и антиферментные средства	208
Тема 27. Итоговое занятие по органотропным препаратам	221
Тема 28. Основные принципы антибактериальной терапии. Синтетические противомикробные средства разного химического строения. Противотуберкулезные и противовирусные средства	226
Тема 29. Антибиотики. Противогрибковые средства	236
Тема 30. Противоспирохетозные, противопротозойные и противоглистныe средства	246
Тема 31. Антисептические и дезинфицирующие средства	255
Тема 32. Итоговое занятие по фармакологии противомикробных и противопаразитарных средств	264
Тема 33. Основные принципы терапии острых отравлений	268
Ответы на ситуационные задачи	277
Список рекомендуемой литературы	283

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Базисная фармакология

Учебное пособие

Под редакцией

проф. Г.И. Дьячука, доц. Т.П. Вишневецкой

Редактор *М.С. Башун*

Компьютерная верстка *Г.С. Гайворонской*

Подписано в печать 17.11.2014. Формат 70×100¹/₁₆.
Гарнитура «таймс». Печать офсетная. Усл. печ. л. 23,4.
Тираж 1500 экз. Заказ №

Санкт-Петербург, издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии ООО «Донской издательский дом»
344000, г. Ростов-на-Дону, ул. Красноармейская, 170/84

Тел.: 8(863)280-88-78, 8-928-111-8408
e-mail: donidom@mail.ru, www.donidom.com