

Фармакология с общей рецептурой

Библиография: Фармакология с общей рецептурой [Электронный ресурс] : учебник / Харкевич Д.А. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427002.html>

Авторы: Харкевич Д. А.

Издательство: ГЭОТАР-Медиа

Год издания: 2013

Прототип: Электронное издание на основе: Фармакология с общей рецептурой: учебник / Харкевич Д.А. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 464 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-2700-2.

Предисловие

Фармакология развивается очень высокими темпами. Лекарственный арсенал регулярно пополняется новыми, ранее не известными группами веществ, высокоэффективными препаратами, новыми лекарственными формами. Обилие лекарств существенно расширило возможности фармакотерапии различных заболеваний и способствовало прогрессу медицины. Однако возникли и определенные трудности, так как из множества сходных по действию препаратов необходимо выбирать оптимальные для конкретного больного. Успешное лекарственное лечение требует хорошей ориентировки в современных препаратах и их сравнительной оценки.

В настоящем учебнике коротко представлены наиболее важные группы лекарственных средств и их основные представители. Специальный раздел посвящен общей рецептуре - правилам выписывания рецептов.

По содержанию учебник соответствует программе по фармакологии для медицинских училищ, утвержденной Минздравсоцразвития РФ.

В составлении разделов «Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем» и «Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства» принимала участие доцент Е.Ю. Лемина, которой я очень признателен.

Академик РАМН *Д.А. Харкевич*

Оглавление

Оглавление

Предисловие.....	2
Оглавление	3
Часть I. Введение. 1. СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ И ЕЕ ЗАДАЧИ. ПОЛОЖЕНИЕ СРЕДИ ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ.....	9
2. КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	17
3. О СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	19
4. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	20
Часть II. Общая фармакология	20
1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВСАСЫВАНИЕ	21
2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ	25
3. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ.....	25
4. ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА.....	27
5. МЕСТНОЕ И РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРЯМОЕ И РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. "МИШЕНИ" ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБРАТИМОЕ И НЕОБРАТИМОЕ ДЕЙСТВИЕ. ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ	28
6. ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И УСЛОВИЙ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ.....	30
6.1. ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	30
6.2. ДОЗЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ.....	30
6.3. ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	31
6.4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	31
7. ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	33
7.1. ВОЗРАСТ.....	33
7.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ.....	34
7.3. СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА.....	34
7.4. ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНЫХ РИТМОВ.....	34

8. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ	34
9. ОСНОВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. ИДИОСИНКРАЗИЯ. ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ	35
Часть III. Частная фармакология	37
НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	37
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	38
А. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ ...	38
ГЛАВА 1	38
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОКОНЧАНИЙ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ ИЛИ ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ИХ ВОЗБУЖДЕНИЮ	38
1.1. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ)	38
1.2. ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА	40
1.3. ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА	41
1.4. АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА	41
ГЛАВА 2	42
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОКОНЧАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ	42
2.1. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА	42
ГЛАВА 3	46
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ	46
3.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ	47
3.2. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА	48
3.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ	51
3.4. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ	53
ГЛАВА 4	58
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ	58
4.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ)	60
4.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)	64
4.3. СРЕДСТВА ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	65
ГЛАВА 5	69
СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)	69
5.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА	70
5.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА	71
5.3. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА	71

ГЛАВА 6.....	72
СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА.....	72
6.1. АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ.....	73
ГЛАВА 7.....	75
БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ) СРЕДСТВА.....	75
ГЛАВА 8.....	84
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	84
ГЛАВА 9.....	87
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	87
ГЛАВА 10.....	90
ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА.....	90
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.....	99
12.1. СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ.....	99
12.2. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА.....	101
12.3. ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА.....	101
12.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХОСПАЗМАХ.....	102
ГЛАВА 13.....	106
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНОСОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	106
13.1. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	106
13.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ (ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА).....	109
13.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	113
13.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	118
13.5. ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА).....	120
13.6. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ).....	126
ГЛАВА 14.....	128
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ	128
14.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ.....	128
14.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА.....	129
14.3. ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ.....	131

14.4. РВОТНЫЕ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА	132
14.5. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА	134
14.6. ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА	134
14.7. СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСТВОРЕНИЮ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ (ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)	135
14.8. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	135
14.9. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ..	135
ГЛАВА 15	138
МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)	138
15.1. ДИУРЕТИКИ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ	139
15.2. АНТАГОНИСТ АЛЬДОСТЕРОНА	141
15.3. ОСМОТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА	141
ГЛАВА 16	143
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ	143
ГЛАВА 17	145
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ	145
НА КРОВЕТВОРЕНИЕ	145
17.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ	146
17.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ	146
ГЛАВА 18	148
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ	148
18.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ..	148
18.2. СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОСТАНОВКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ГЕМОСТАТИКИ)	153
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	154
ГЛАВА 19	154
ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	154
19.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА	155
19.2. ПРЕПАРАТ ГОРМОНА ЭПИФИЗА	158
19.3. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА. КАЛЬЦИТОНИН	158
19.4. ПРЕПАРАТ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	161

19.5. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	161
19.6. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)	163
19.7. ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ	165
ГЛАВА 20	171
ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ	171
20.1. ПРЕПАРАТЫ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ	172
20.2. ПРЕПАРАТЫ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ	176
ГЛАВА 21	179
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ (ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)	179
ГЛАВА 22	181
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	181
ГЛАВА 23	183
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ	183
ГЛАВА 24	187
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ	187
24.1. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ	187
24.2. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА	191
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА	194
ГЛАВА 25	195
АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ	195
СРЕДСТВА	195
ГЛАВА 26	198
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ	198
СРЕДСТВА	198
26.1. АНТИБИОТИКИ	199
26.2. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	212
26.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА	213
26.4. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ	213
26.5. ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	214
26.6. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА	215
ГЛАВА 27	218

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА	218
ГЛАВА 28.....	220
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА	220
ГЛАВА 29.....	222
ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА.....	222
29.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ	222
29.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМЕБИАЗА	225
29.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЯМБЛИОЗА	225
29.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИХОМОНОЗА.....	226
29.5. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОКСОПЛАЗМОЗА.....	226
29.6. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАЛАНТИДИАЗА.....	226
29.7. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗОВ	226
29.8. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИПАНОСОМОЗА	226
ГЛАВА 30.....	227
ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ (АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ) СРЕДСТВА	227
30.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ	228
30.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ.....	229
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ	230
ГЛАВА 31.....	230
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ (ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ) СРЕДСТВА	230
31.1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА И АНАЛОГИЧНЫЕ ИМ ПРЕПАРАТЫ	231
31.2. АНТИМЕТАБОЛИТЫ	232
31.3. АНТИБИОТИКИ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ.....	232
31.4. СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ.....	233
АКТИВНОСТЬЮ.....	233
31.5. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНТАГОНИСТЫ ГОРМОНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	233
31.6. ФЕРМЕНТ, ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	234
31.7. ЦИТОКИНЫ.....	234
31.8. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА	234
31.9. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ	234
ГЛАВА 32.....	236
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ.....	236
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	236
32.1. ЗАДЕРЖКА ВСАСЫВАНИЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА В КРОВЬ.....	236

32.2. УДАЛЕНИЕ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ОРГАНИЗМА	237
32.3. УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ВСОСАВШЕГОСЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА	238
32.4. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ	238
32.5. ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ	238
Часть IV. Общая рецептура. А. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ РЕЦЕПТУРУ	238
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ВЕЩЕСТВА, СРЕДСТВА, ПРЕПАРАТЫ.....	238
Б. ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.....	243
1. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.....	243
2. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ	251
3. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.....	255
4. КАПСУЛЫ	258
5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ	258
6. РАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.....	261

Часть I. Введение. 1. СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ И ЕЕ ЗАДАЧИ. ПОЛОЖЕНИЕ СРЕДИ ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология¹ - наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами. Фармакология изучает в основном лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых, эффективных и безвредных лекарственных средств.

Являясь медико-биологической наукой, фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины. Так, с помощью вегетотропных веществ удалось раскрыть тонкие механизмы синаптической передачи, осуществляемой при участии медиаторов. Получение веществ, позволяющих направленно блокировать определенные ферменты или ускорять их синтез, способствовало развитию энзимологии. Многие сложные функции ЦНС стали доступны для изучения благодаря психотропным средствам.

¹ От греч. pharmakon - лекарство, logos - учение (здесь и далее термины даются в латинской транскрипции).

Очень велико значение фармакологии для практической медицины. Так, появление средств для наркоза, местных анестетиков, курареподобных средств, ганглиоблокаторов и других препаратов способствовало успехам хирургии. Качественно новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств. Выделение и синтез гормонов существенно изменили результаты лечения больных с эндокринными заболеваниями. Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Пересадку органов удалось осуществить главным образом в связи с созданием иммунодепрессивных средств. Таких примеров можно привести много.

В связи с большой значимостью фармакотерапии для практической медицины знание фармакологии абсолютно необходимо для врача любой специальности. Это приобрело особое значение еще и потому, что большинство современных лекарственных веществ обладает очень

высокой активностью. В связи с этим малейшая неточность в их назначении может стать причиной неблагоприятных эффектов, пагубно отражающихся на состоянии пациента.

В последние годы в самостоятельную дисциплину выделилась клиническая фармакология, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека (преимущественно в условиях патологии).

Естественно, важнейшей задачей фармакологии является изыскание новых лекарственных средств. Основным путем их создания - химический синтез. Используются также природные соединения из растений, тканей животных, минералов. Многие ценные препараты являются продуктами жизнедеятельности грибов, микроорганизмов. Все большее значение в создании новых препаратов приобретает генная инженерия. Поиск и испытание новых лекарственных средств основываются на тесном сотрудничестве фармакологов с химиками и клиницистами.

История фармакологии столь же продолжительна, как и история человечества. Первое из известных описаний лекарственных препаратов, папирус Эберса, датируется XVI в. до н.э. (рис. В нем приведены лекарства, применявшиеся в Древнем Египте (опий, гиосциамус, слабительное из растения клещевина, мята и др.).

Большую роль в систематизации лекарств сыграл выдающийся врач Древней Греции Гиппократ (IV-III вв. до н.э.; рис. I.2). Заслуживает также упоминания Диоскорид (I в. н.э.), описавший более 900 лекарств, в основном растительного происхождения, применявшихся в греко-римской медицине (рис. I.3).



Рис. 1.1. Фрагмент папируса Эберса (XVI в. до н.э.).

Первое из известных описаний лекарственных средств, применявшихся в Древнем Египте

Значительные заслуги в развитии лекарствоведения принадлежат римскому врачу Галену (II в. н.э.), который положил начало очистке лекарственных препаратов от балластных веществ (рис. 1.4).

К X-XI вв. н.э. относится деятельность известного арабского ученого Абу Али Ибн Сины (Авиценны), прославившегося своими трудами по медицине, в том числе в области систематизации лекарств и разработки показаний к их применению (рис. 1.5).

Примечательной в европейской медицине фигурой был Парацельс (Филиппус Теофрастус Бомбастус Фон Гогенгейм; XV-XVI вв. н.э.; рис. 1.6). Он известен трудами в области

иатрохимии (врачебной химии), а также внедрением солей тяжелых металлов в практическую медицину (например, солей ртути для лечения сифилиса).

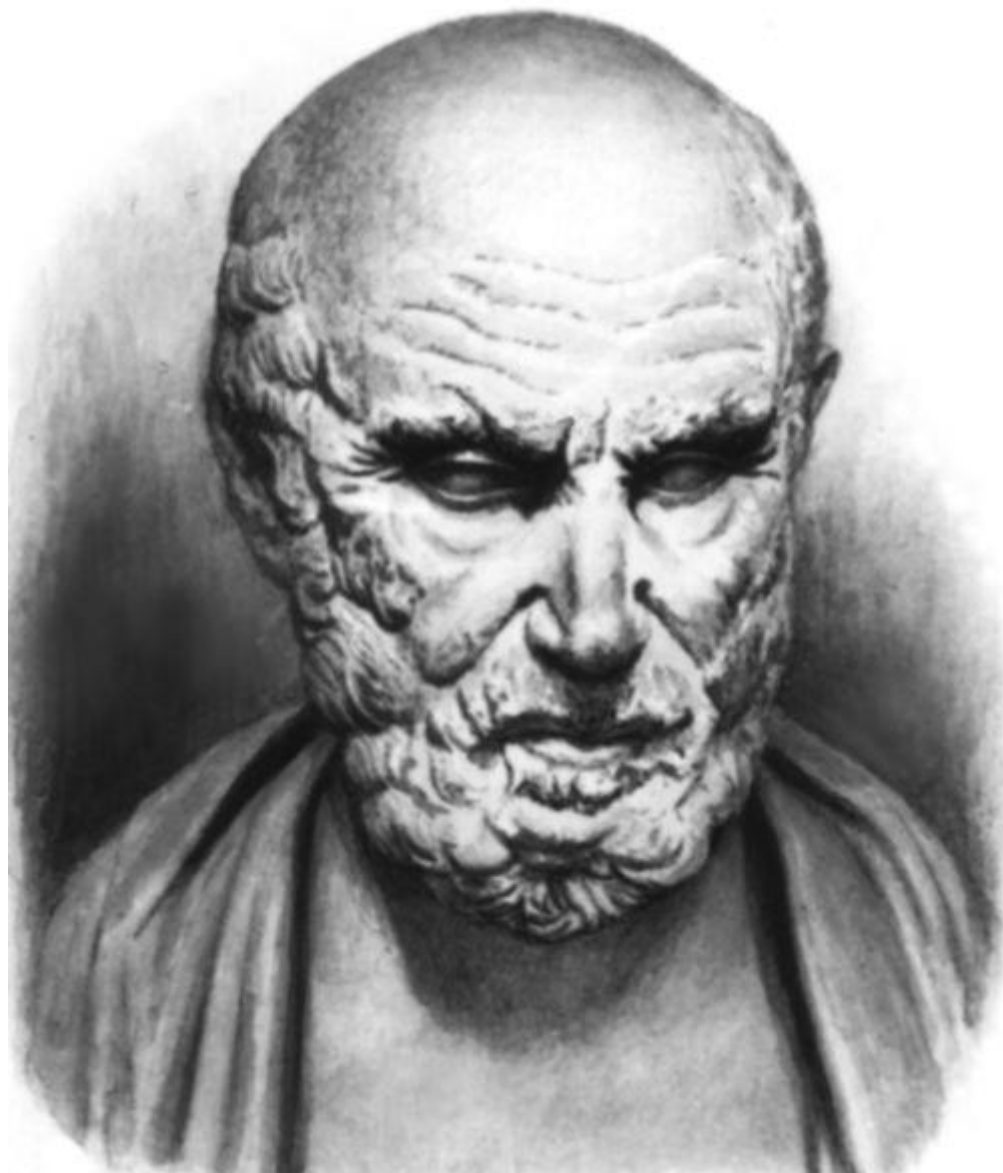


Рис. 1.2. Гиппократ (IV-III вв. до н.э.).

Выдающийся врач Древней Греции. Систематизировал показания к применению лекарственных средств



Рис. 1.3. Диоскорид (I в. н.э.).

Автор трактата о лекарственных растениях. Диоскорид получает корень мандрагоры от богини открытий



Рис. 1.4. К. Гален (II в. н.э.). Древнеримский врач. Первым предложил очищать лекарственное сырье от балластных веществ



Рис. 1.5. Абу Али Ибн Сина (Авиценна) - X-XI вв. н.э. Выдающийся представитель арабской медицины. Систематизировал лекарственные средства и показания к их применению. Автор «Медицинского канона»



Рис. 1.6. Филиппус Теофрастус Бомбастус фон Гогенхейм (Парацельс). XV-XVI вв. н.э.

Швейцарский медик. Основатель иатрохимии. Внедрил в практическую медицину ряд солей тяжелых металлов

В течение многих тысячелетий поиск, изготовление и применение лекарственных препаратов (обычно растительного происхождения) проводились эмпирически. Однако уже в IX в. н.э. арабы предприняли попытку систематизации и стандартизации использовавшихся в то время препаратов. С этой целью были созданы специальные книги, ставшие прообразом современной Фармакопеи. В Европе первая печатная Фармакопея была издана в Италии в XV в. Значительным шагом вперед были выделение в начале XIX в. очищенных алкалоидов (морфин, хинин и др.) и первый синтез органического вещества (мочевины). Столь же важным событием оказалось внедрение в начале XIX в. в фармакологические исследования экспериментов на животных. В середине прошлого века в Юрьевском (Тартуском) университете была организована первая в мире лаборатория экспериментальной фармакологии. Все это создало основу для становления научной фармакологии.

2. КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В Древней Руси основными советчиками в использовании лекарственных средств в течение длительного времени были странники, знахари, волхвы. Естественно, они располагали лишь случайными данными и их рекомендации обычно не были достаточно обоснованы. Со временем постепенно накапливались знания о лекарствах. Особенно активно собирали и систематизировали сведения о лечебных травах монахи. Стали появляться первые рукописные труды по лекарствоведению (травники), например «Изборник Святослава» (1073), травник, известный под названием «Благопрохладный вертоград»¹ (1534). Эти и подобные им сочинения содержат описание заморских и русских лекарств (зелий) того времени.

В допетровской Руси лекарственные средства были в руках главным образом лекарей и знахарей. Однако сохранившиеся документы свидетельствуют о том, что снабжение лекарствами в значительной степени осуществлялось и через специальные зелейные лавки. В 1581 г. в Москве была открыта первая аптека. В начале XVII в. в Москве был учрежден Аптекарский приказ, который ведал медицинским делом страны, в том числе заготовкой и закупкой лекарств. Появляются первые аптекарские огороды, где культивировали лекарственные растения.

Большое значение в развитии лекарствоведения имели реформы Петра I. Так, специальным указом в Москве были открыты 8 аптек, вне которых торговать лекарствами было запрещено. Создавались новые аптекарские огороды. Самый большой аптекарский огород был организован в Санкт-Петербурге (в настоящее время это территория Ботанического сада РАН). При Петре I вместо Аптекарского приказа была образована Аптекарская канцелярия, которая позднее стала называться Медицинской коллегией, а затем Медицинской канцелярией.

Для унификации изготовления и качества лекарственных средств в 1778 г. издается первая Государственная фармакопея² на латинском языке, а в 1866 г. - на русском языке.

¹ Вертоград - сад.

² От греч. *pharmakon* - лекарство, *poieo* - делаю. Государственная фармакопея содержит перечень основных лекарственных средств, выпускаемых в стране, с указанием утвержденной номенклатуры, химической структуры соединений, а также стандартов, норм и методов, на основе которых контролируются качество лекарственных средств и правильность их доз.

Первое отечественное руководство по лекарствоведению было издано в 1783 г. Оно называлось «Врачебное веществословие или описание целительных растений, во врачевстве употребляемых...». Его автором был акушер-гинеколог проф. Н. Максимович-Амбодик (Санкт-Петербург).

Однако основные отечественные руководства по лекарствоведению появились только после открытия университетов, в которых стали преподавать эту дисциплину.

В конце XVIII - начале XIX в. стала развиваться научная фармакология. Большая заслуга в становлении отечественной фармакологии принадлежит профессорам Р. Бухгейму, А.П. Нелюбину, А.А. Иовскому, А.А. Соколовскому, В.И. Дыбковскому, О.В. Забелину, Е.В. Пеликану, И.М. Догелю и др. Благодаря им экспериментальные методы стали использовать как в научной работе, так и в преподавании фармакологии. Экспериментальная фармакология зародилась в Юрьевском (Тартуском) университете. Как уже отмечалось, здесь в 1849 г. Р. Бухгейм создал первую в мире лабораторию экспериментальной фармакологии.

Значительное влияние на развитие отечественной фармакологии оказал И.П. Павлов. Он начал свою деятельность в области фармакологии в клинике С.П. Боткина, где руководил экспериментальной лабораторией в течение 11 лет (1879-1890). Здесь под руководством И.П. Павлова изучались сердечные гликозиды, жаропонижающие средства, ряд ионов и др.

С 1890 по 1895 г. И.П. Павлов возглавлял кафедру фармакологии Военно-медицинской академии в Петербурге. Таким образом, И.П. Павлов работал в области экспериментальной фармакологии в течение 16 лет.

Интерес к фармакологии И.П. Павлов сохранил в течение всей жизни. Он по праву считается одним из основоположников психофармакологии. Впервые в истории науки И.П. Павлов и его сотрудники изучали влияние веществ (бромидов, кофеина) на высшую нервную деятельность у здоровых животных и при экспериментально вызванных неврозах. Высокую оценку заслужили работы школы И.П. Павлова по воздействию разнообразных веществ - кислот, щелочей, этилового спирта, горечей на пищеварение.

Яркой личностью в истории фармакологии был Н.П. Кравков (1865-1924; рис. 1.7). Его избрали на кафедру фармакологии Военномедицинской академии вскоре после И.П. Павлова (в 1899 г.) и он



Рис. 1.7. Николай Павлович Кравков (1865-1924). Основоположник отечественной фармакологии

руководил ею в течение 25 лет, до последних дней своей жизни. Н.П. Кравков отличался необычайно широким диапазоном научных интересов. Это был выдающийся ученый, хорошо чувствующий новые, прогрессивные направления развития науки. Большое внимание Н.П. Кравков уделял проблемам общей фармакологии: выяснению зависимости биологического эффекта от дозы и концентрации веществ, комбинированному действию фармакологических средств и др. Значительный интерес представляют его работы, посвященные изучению зависимости между структурой соединений (в том числе их пространственной конфигурацией)

и их физиологической активностью. Н.П. Кравков положил начало исследованиям в области «патологической фармакологии» - изучению фармакодинамики и фармакокинетики веществ при экспериментально вызванных патологических состояниях (например, при атеросклерозе, воспалении). Кроме того, в лаборатории Н.П. Кравкова исследовалось действие веществ на изолированное сердце, почку, селезенку людей, умерших

от различных заболеваний (инфекционных и неинфекционных). Многие исследования были посвящены фармакологии препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез, обмена веществ. Несомненный интерес представляют работы Н.П. Кравкова по токсикологии (изучение кавказских бензинов, некоторых боевых отравляющих веществ).

Н.П. Кравков постоянно стремился приблизить данные экспериментальной фармакологии к практической медицине. Так, он впервые предложил использовать гедонал для внутривенного наркоза. Идея комбинированного наркоза (гедонал с хлороформом) также принадлежит Н.П. Кравкову. Н.П. Кравков был блестящим лектором и педагогом. Он написал двухтомное руководство «Основы фармакологии», которое служило настольной книгой многим поколениям врачей. Н.П. Кравков создал большую школу фармакологов.

Успехи отечественной фармакологии XX в. в значительной степени связаны с плодотворной деятельностью профессоров А.А. Лихачева, С.В. Аничкова, В.В. Закусова, Н.В. Лазарева, М.П. Николаева, В.И. Скворцова, А.И. Черкеса, Н.В. Вершинина и др.

3. О СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Прогресс фармакологии связан с непрерывным поиском и созданием новых, более совершенных препаратов.

Поиск новых лекарственных средств развивается по следующим направлениям.

I. *Химический синтез препаратов* (воспроизведение биогенных веществ и создание их антагонистов; модификация молекул соединений с известной биологической активностью; синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме, и т.д.).

II. *Получение препаратов из лекарственного сырья и выделение индивидуальных веществ* (животного и растительного происхождения, из минералов).

III. *Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов; биотехнология (клеточная и генная инженерия).*

Результаты исследования веществ, перспективных в качестве лекарственных препаратов, передают в Фармакологический комитет, который состоит из экспертов разных специальностей (в основном фармакологи и клиницисты). Если Фармакологический комитет считает проведенные экспериментальные исследования ис-

черпывающими, то предлагаемое соединение передают в клиники, имеющие опыт испытания лекарственных веществ.

При *клиническом испытании* новых лекарственных средств следует исходить из ряда принципов. Прежде всего их необходимо исследовать на значительных контингентах больных. Во многих странах этому часто предшествует испытание на здоровых людях (добровольцах). Каждое новое вещество сравнивают с хорошо известными препаратами той же группы. Новое лекарственное средство обязательно должно отличаться от имеющихся в лучшую сторону.

При клиническом испытании веществ используют объективные методы, позволяющие количественно оценить наблюдаемые эффекты. Комплексное исследование с использованием большого набора адекватных методик - еще одно требование, предъявляемое к клиническим испытаниям фармакологических веществ.

Если в эффективности веществ может играть существенную роль элемент суггестии (внушения), используют плацебо¹. Плацебо - это лекарственные формы, по внешнему виду, запаху, вкусу и прочим свойствам имитирующие изучаемый препарат, но лекарственного вещества они не содержат. Плацебо состоит лишь из индифферентных формообразующих веществ или растворителя. При «слепом контроле» больному в неизвестной для него

последовательности дают лекарственное вещество и плацебо. Только лечащий врач знает, когда больной принимает плацебо. При «двойном слепом контроле» об этом знает третье лицо (заведующий отделением или другой врач). Такой принцип исследования позволяет наиболее объективно оценить действие веществ, так как при ряде патологических состояний (например, при некоторых болях) плацебо может давать положительный эффект у значительной части больных.

Достоверность данных, полученных разными методами, должна быть подтверждена статистически.

Клиническое исследование новых препаратов предполагает соблюдение этических принципов. Так, например, необходимо согласие пациентов на их участие в определенной программе изучения нового лекарственного средства. Нельзя проводить испытания на детях, на беременных, на больных психическими заболеваниями. Применение плацебо исключено, если заболевание угрожает жизни больного. Однако эти вопросы не всегда просто решать, так как в интересах больных иногда приходится идти на определенный риск. Для решения этих задач существуют специальные этические комитеты,

¹ От лат. *placere* - нравиться.

которые рассматривают соответствующие аспекты при проведении испытаний новых лекарственных средств.

4. ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакологию подразделяют на общую и частную. Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия лекарственных веществ с живыми организмами. Частная фармакология рассматривает конкретные фармакологические группы и отдельные препараты. В обоих разделах основное внимание уделяется фармакодинамике и фармакокинетике веществ. Приводятся также сведения о показаниях к применению основных препаратов и возможных побочных эффектах.

Лекарственные средства классифицируют в основном по системному принципу. Они могут быть представлены следующими группами:

средства, регулирующие функции нервной системы (периферической и центральной);

средства, регулирующие функции исполнительных органов и их систем (дыхания, кровообращения и др.);

средства, регулирующие процессы обмена веществ.

Кроме того, выделяют группы веществ, влияющих на атеросклероз, воспаление, аллергию и бластомогенез. Специальный раздел включает противомикробные и противопаразитарные препараты.

Часть II. Общая фармакология

В общей фармакологии приводятся общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Фармакокинетика¹ - это раздел фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении веществ (рис. II.1). Основное содержание фармакодинамики² - это биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия.

Эффекты лекарственных средств являются результатом их взаимодействия с организмом. В связи с этим специально рассматриваются не только основные свойства веществ, определяющие их физиологическую активность, но и зависимость эффекта от условий их применения и состояния организма.

Кроме того, обсуждаются наиболее важные виды фармакотерапии, а также общие закономерности побочного и токсического влияния лекарственных средств.

1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВСАСЫВАНИЕ

Применение лекарственных средств с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От путей введения зависят

¹ От греч. pharmakon - лекарство, kineo - двигать.

² От греч. pharmakon - лекарство, dynamis - сила.

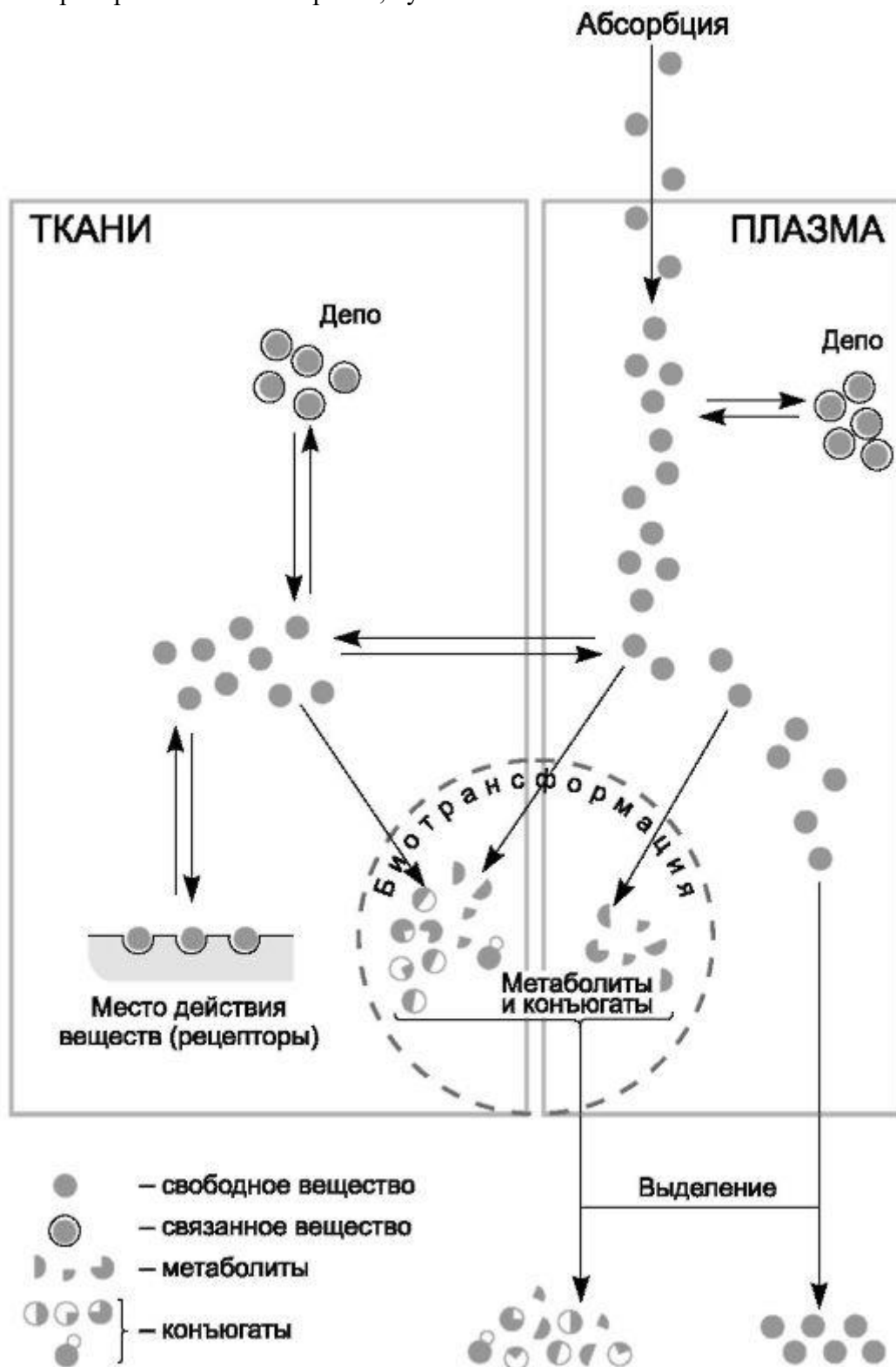


Рис. П. 1. Фармакокинетика лекарственных средств

скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях путь введения определяет характер действия веществ. Пути введения обычно подразделяют на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт).

К энтеральным путям относятся введение через рот (*per os*, внутрь), под язык, в двенадцатиперстную кишку, в прямую кишку (ректально).

Самый распространенный путь введения - через рот, внутрь, наиболее удобен и прост. Стерильности препаратов в этом случае не требуется. Всасывание (абсорбция¹) ряда веществ (например, кислоты ацетилсалициловой и других слабых электролитов, имеющих низкий pH) происходит частично из желудка² (рис. II.2). Однако большинство лекарственных средств всасывается главным образом в



Рис. II.2. Основные пути всасывания веществ

¹ От лат. absorbeo - всасываю.

² В кислой среде желудка эти соединения находятся в основном в неионизированной (липофильной) форме и всасываются путем диффузии.

тонкой кишке. Этому благоприятствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м²) и ее интенсивное кровоснабжение.

Известны следующие основные механизмы всасывания (см. рис. II.2).

1. *Пассивная диффузия* через мембрану клеток. Определяется градиентом концентрации веществ. Таким путем легко всасываются липофильные (главным образом неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Выделяют и так называемую *облегченную диффузию*, в которой участвуют транспортные системы (без затраты энергии).

2. *Фильтрация* через поры мембран. Диаметр пор в мембране эпителия кишечника невелик, поэтому через них диффундируют вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы.

3. *Активный транспорт* (в этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран) характеризуется избирательностью к определенным соединениям, возможностью конкуренции двух веществ за один транспортный механизм, насыщаемостью, транспортом против градиента концентрации и затратой энергии. Активный транспорт обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, ряда неорганических ионов, сахаров, аминокислот, пиримидинов.

4. *При пиноцитозе*¹ происходит инвагинация клеточной мембраны с последующим образованием пузырька (вакуоли), заполненного жидкостью с захваченными крупными молекулами веществ. Пузырек мигрирует по цитоплазме к противоположной стороне клетки, где путем экзоцитоза содержимое пузырька выводится наружу.

Это универсальные механизмы прохождения веществ через мембрану. Они имеют значение не только для всасывания веществ, но и для их распределения в организме и выделения.

В тонкой кишке лекарственные средства всасываются в основном по механизму пассивной диффузии. Незначительную роль играет активный транспорт. Фильтрация через поры клеточных мембран практически не имеет значения. Всасывание некоторых белков и комплекса цианокобаламина (витамин В₁₂) с «внутренним фактором Касла» осуществляется, по-видимому, путем пиноцитоза.

Всасывание из тонкой кишки происходит относительно медленно. Оно зависит от функционального состояния слизистой оболочки кишечника, его моторики и рН среды, количества и состава содержи-

¹ От греч. *pino* - пью.

мого кишечника. Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень (где часть их инактивируется или экскретируется с желчью) и лишь затем в общий кровоток. Следует учитывать, что некоторые вещества неэффективны при назначении внутрь, так как разрушаются под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта (например, инсулин), а также при определенной реакции среды, особенно в кислой среде желудка (например, бензилпенициллин).

Если препарат разрушается желудочным соком или раздражает слизистую оболочку желудка, то его назначают в специальных лекарственных формах (например, в капсулах), которые растворяются только в тонкой кишке.

При введении вещества под язык - сублингвально (в таблетках, гранулах, каплях) всасывание начинается довольно быстро. В этом случае препараты оказывают общее действие, минуя печеночный барьер и не контактируя с ферментами и средой желудочно-кишечного тракта.

Сублингвально назначают некоторые вещества с высокой активностью (отдельные гормональные средства, нитроглицерин), доза которых невелика.

При введении в прямую кишку (*per rectum*) значительная часть вещества (около 50%) поступает в кровоток, минуя печень. Кроме того, при таком пути введения вещество не подвергается воздействию ферментов пищеварительного тракта. Всасывание из прямой кишки происходит путем простой диффузии. Ректально лекарственные средства назначают в суппозиториях или в лекарственных клизмах (объем 50 мл). Если вещества оказывают раздражающее действие, их комбинируют со слизями.

Лекарственные вещества, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются.

Ректально применяют вещества и для местного воздействия.

К парентеральным путям введения относят подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, интратеральный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный, субокципитальный и некоторые другие.

Из парентеральных путей наиболее распространено введение веществ под кожу, в мышцу и в вену. Особенно быстро наступает эффект при внутривенном введении, несколько медленнее при внутримышечном и подкожном. Для пролонгирования фармакотерапевтического эффекта лекарственные вещества вводят в мышцу

в малорастворимом виде (взвесь) в масле или других основах, задерживающих всасывание веществ.

Внутримышечно и подкожно не следует вводить вещества с выраженным раздражающим действием, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

Внутривенно лекарственные средства вводят обычно медленно. Возможны однократное, дробное, капельное введение и инфузия. Внутривенно нельзя вводить нерастворимые соединения, масляные растворы (возможность эмболий), средства с выраженным раздражающим действием (могут привести к развитию тромбоза, тромбофлебита), препараты, вызывающие свертывание крови или гемолиз.

Отрицательными чертами указанных путей введения являются их относительная сложность, а также болезненность, необходимость стерильности препаратов, участия медицинского персонала.

Внутриартериальное введение позволяет создать в области, которая кровоснабжается данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким путем иногда вводят противоопухолевые средства. Для уменьшения их общего токсического действия отток крови можно искусственно затруднить (путем пережатия вен). Внутриартериально вводят также рентгеноконтрастные препараты, что позволяет точно определить локализацию опухоли, тромба, сужения сосудов, аневризмы.

Интратеральный путь введения (в грудину) обычно используют при технической невозможности внутривенного введения (у детей, лиц старческого возраста).

Внутрибрюшинно препараты вводят редко (например, антибиотики во время брюшнополостных операций).

Иногда лекарственные средства назначают интраплеврально (в плевральную полость).

Для газообразных и летучих соединений основным является ингаляционный путь введения. Таким же путем вводят и некоторые аэрозоли. Легкие - обширная абсорбционная зона (площадь 90- 100 м²) с обильным кровоснабжением, поэтому всасывание веществ при ингаляции происходит быстро. Выраженностью эффекта легко управлять, изменяя концентрацию вещества во вдыхаемом воздухе.

Лекарственные средства, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, можно вводить под оболочки мозга (субарахноидально, субдурально или субокципитально). Например, так

применяют некоторые антибиотики при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга. Субарахноидально вводят местные анестетики для получения спинно-мозговой анестезии.

Некоторые препараты (обычно высоколипофильные) всасываются и оказывают резорбтивное действие при нанесении на кожу (например, нитроглицерин). Трансдермальные лекарственные формы получают все большее распространение, так как с их помощью удается длительно поддерживать постоянную концентрацию веществ в плазме крови.

Иногда ионизированные вещества вводят с помощью электрофореза (с кожи или со слизистых оболочек). Их всасывание обеспечивается слабым электрическим полем.

Отдельные препараты назначают интраназально (в частности, препарат гипофиза адиурекрин). Всасывание в данном случае происходит со слизистой оболочки полости носа.,

2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. ДЕПОНИРОВАНИЕ

После абсорбции вещества попадают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Большинство лекарственных средств распределяется неравномерно и лишь незначительная часть - относительно равномерно (например, некоторые ингаляционные средства для наркоза). На распределение веществ существенно влияют биологические барьеры, которые встречаются на пути их распространения. К ним относятся стенка капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Через стенку капилляров, представляющую собой пористую мембрану, большинство лекарственных средств проходит довольно легко. Исключение составляют белки плазмы и их комплексы с препаратами.

Прохождение многих веществ через *гематоэнцефалический барьер* затруднено. Это связано с особенностями строения капилляров мозга. Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения. Липофильные молекулы проникают в ткани мозга легко. В основном вещества проходят через гематоэнцефалический барьер путем диффузии, а некоторые соединения и в результате активного транспорта.

Сложную биологическую роль играет *плацентарный барьер*. Через него также проходят липофильные соединения (путем диффузии). Ионизированные полярные вещества через плаценту проникают плохо.

Распределение в некоторой степени зависит от сродства препаратов к тем или иным тканям. Некоторые препараты в особенно больших количествах обнаруживаются в клеточных депо. Жировые депо представляют особый интерес, так как в них могут задерживаться липофильные соединения (например, некоторые средства для наркоза). Вещества могут накапливаться в соединительной и костной ткани. К экстрацеллюлярным депо можно отнести белки плазмы (особенно альбумины). Некоторые вещества связываются с ними весьма интенсивно.

3. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ, МЕТАБОЛИЗМ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Большинство лекарственных средств подвергается в организме биотрансформации. В неизменном виде выделяются главным образом высокогидрофильные ионизированные соединения. Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза, основная часть которых в химические реакции в организме не вступает. Они выводятся легкими в том же виде, в каком были введены. В биотрансформации лекарственных средств участвуют многие ферменты, из которых важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени (находятся в эндоплазматической сети). Они метаболизируют чужеродные для организма липофильные соединения (разной структуры), превращая их в более гидрофильные. Субстратной специфичности у них нет. Существенное значение имеют и немикросомальные ферменты разной локализации (печени, кишечника и других тканей, а также плазмы), особенно при биотрансформации гидрофильных веществ.

Выделяют два основных вида превращения лекарственных препаратов: метаболическую трансформацию и конъюгацию. *Метаболическая трансформация* - это превращение веществ в результате окисления, восстановления и гидролиза.

Конъюгация - это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических групп или молекул эндогенных соединений.

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ или следовать за метаболической трансформацией (схема

При метаболической трансформации и конъюгации вещества переходят в более полярные и более водорастворимые метаболиты и конъюгаты. Это благоприятствует их дальнейшим химическим

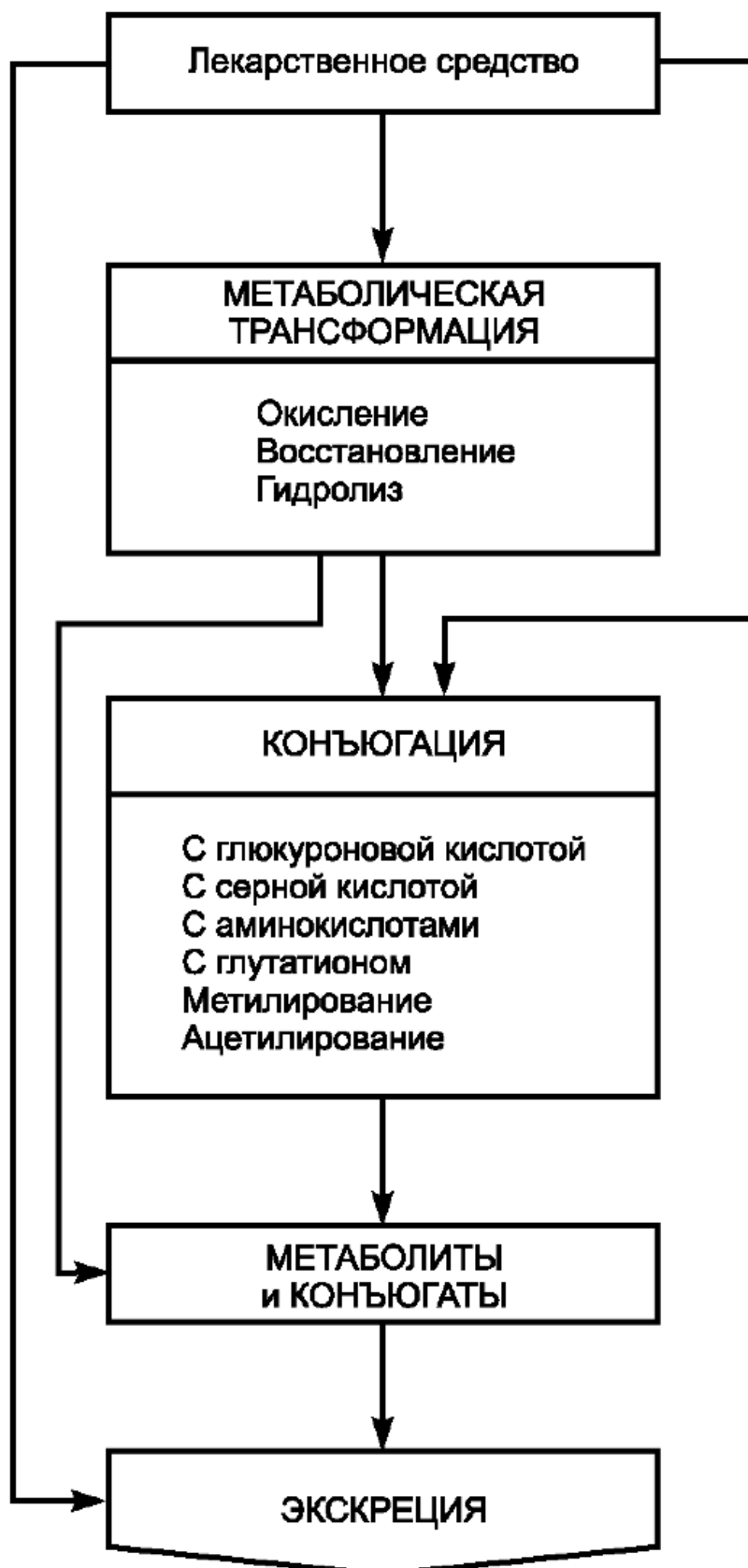


Схема II. 1. Пути биотрансформации лекарственных средств в организме превращениям, если они необходимы, а также способствует их выведению из организма.

В результате метаболической трансформации и конъюгации лекарственные средства обычно теряют биологическую активность. Таким образом, эти процессы ограничивают действие веществ во времени. При патологии печени, сопровождающейся снижением активности микросомальных ферментов, продолжительность действия ряда веществ увеличивается. Известны и ингибиторы различных как микросомальных, так и немикросомальных ферментов. Они пролонгируют эффекты препаратов, которые инактивируются этими ферментами. Вместе с тем некоторые соединения повышают скорость (индуцируют) синтеза микросомальных ферментов.

4. ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Лекарственные средства, их метаболиты и конъюгаты выводятся в основном с мочой и желчью.

В почках низкомолекулярные соединения, растворенные в плазме (не связанные с белками), фильтруются через мембраны капилляров клубочков и капсул (рис. П.3). Кроме того, существенную роль играет активная секреция веществ в проксимальных канальцах с участием транспортных систем. Некоторые липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев (проксимальных и дистальных) путем простой диффузии через их стенки.

Выведение веществ в значительной степени зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах. Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии.

Кроме того, в реабсорбции ряда эндогенных веществ (аминокислоты, глюкоза, мочевиная кислота) участвует активный транспорт.

Ряд препаратов и особенно продукты их превращения в значительном количестве выделяются с желчью в кишечник, откуда частично выводятся с экскрементами, а также могут повторно всасываться и в последующем вновь выделяться в кишечник и т.д. (так называемая кишечно-печеночная циркуляция, или печеночная рециркуляция).

Газообразные и многие летучие вещества выводятся в основном легкими.

Отдельные препараты выделяются слюнными, потовыми, слезными железами, железами желудка и кишечника.

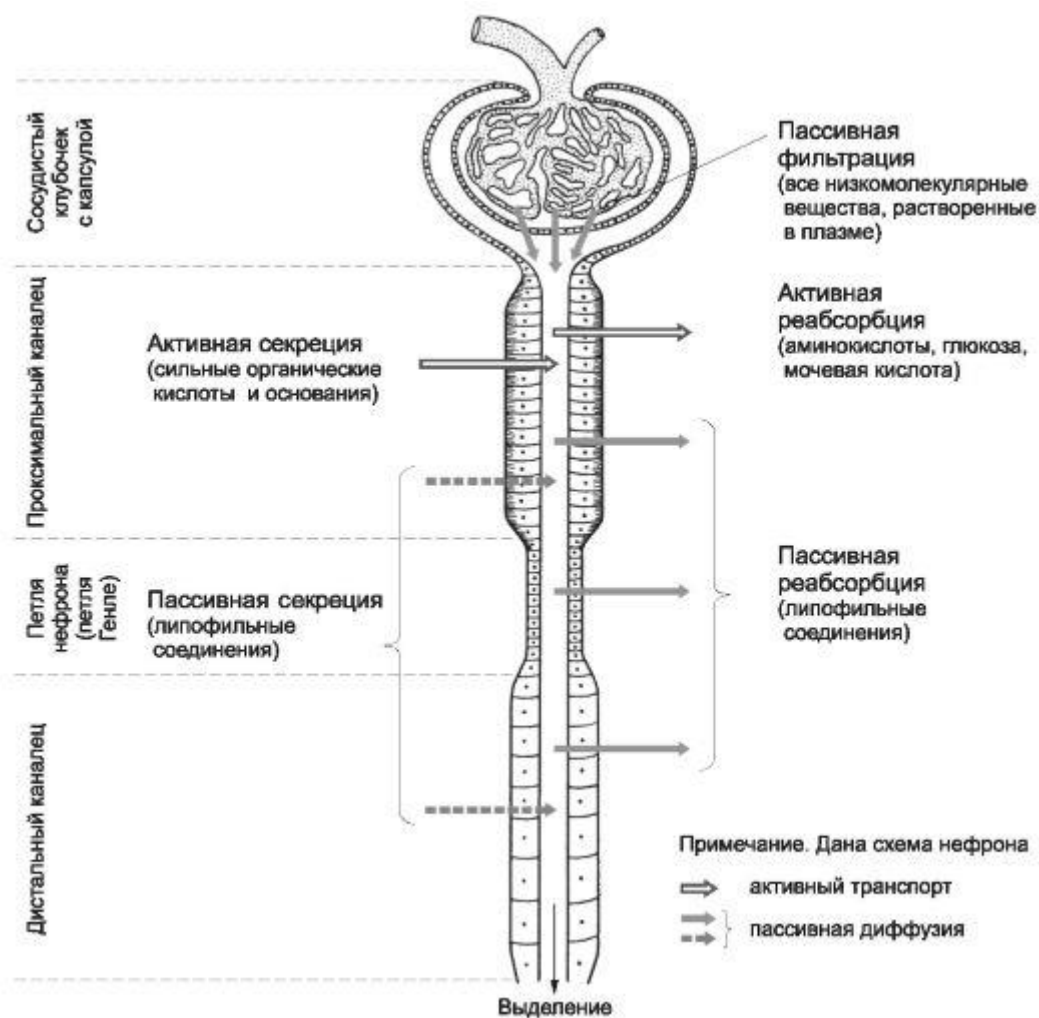


Рис. П.3. Основные процессы, влияющие на выведение почками фармакологических веществ

Следует также учитывать, что многие вещества, которые получает кормящая мать, выделяются в период лактации молочными железами. В связи с этим требуется особая осторожность в назначении матери лекарственных средств, так как с молоком они могут попасть в организм ребенка и оказать на него неблагоприятное влияние.

5. МЕСТНОЕ И РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРЯМОЕ И РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. "МИШЕНИ" ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБРАТИМОЕ И НЕОБРАТИМОЕ ДЕЙСТВИЕ. ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Действие вещества, возникающее на месте его приложения, называют местным. Например, обволакивающие средства покрывают слизистую оболочку, препятствуя раздражению окончаний афферентных нервов. При поверхностной анестезии нанесение местного анестетика на слизистую оболочку ведет к блоку окончаний чувствительных нервов только в месте нанесения препарата.

Действие вещества, развивающееся после его всасывания, поступления в общий кровоток и затем в ткани, называют резорбтивным¹. Резорбтивное действие зависит от пути введения лекарственных средств и их способности проникать через биологические барьеры.

При местном и резорбтивном действии лекарственные средства оказывают либо *прямое*, либо *рефлекторное* влияние. Первое реализуется на месте непосредственного

контакта вещества с тканью. При рефлекторном воздействии вещества влияют на экстероили интерорецепторы и эффект проявляется изменением состояния соответствующих нервных центров или исполнительных органов.

Основная задача фармакодинамики - выяснить, где и каким образом действуют лекарственные средства, вызывающие те или иные эффекты. Во всех случаях речь идет о тех биологических субстратах-мишенях, с которыми взаимодействует лекарственное вещество.

«Мишенями» для лекарственных средств служат рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы и гены.

Рецептором называют активные группировки макромолекул субстрата, с которым взаимодействует вещество. Рецепторы, обеспечивающие проявление действия веществ, называют *специфическими*.

Показано, что рецепторы одной группы морфологически и функционально (в том числе в отношении их чувствительности к химическим веществам) неоднородны. В связи с этим для каждого рецептора были

¹ От лат. *resorbeo* - поглощаю.

выделены подтипы рецепторов. Так, например, холинорецепторы подразделяются на м- и н-холинорецепторы, адренорецепторы - на α - и β -адренорецепторы и т.д. В свою очередь и подтипы рецепторов оказались гетерогенными (выделяют α_1 -, α_2 -адренорецепторы, m_1 -, m_2 - и m_3 -холинорецепторы). Это относится практически ко всем известным рецепторам.

Изучение подтипов рецепторов и связанных с ними эффектов оказалось весьма плодотворным для создания новых избирательно действующих препаратов.

Важную роль для понимания механизмов регуляции синаптической передачи сыграло открытие пресинаптических рецепторов, регулирующих высвобождение медиаторов.

Сродство вещества к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса вещество-рецептор, обозначается термином аффинитет¹.

Вещества, которые при взаимодействии со специфическими рецепторами вызывают в них изменения, приводящие к биологическому эффекту, называют агонистами². Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к активации или угнетению функции клетки.

Вещества, связывающиеся с рецепторами, но не вызывающие их стимуляции, называют антагонистами³. Их фармакологические эффекты обусловлены антагонизмом с эндогенными лигандами (медиаторами, гормонами), а также с экзогенными веществами-агонистами. Если они занимают те же рецепторы, с которыми взаимодействуют агонисты, то речь идет о *конкурентных антагонистах*, если другие участки макромолекулы, не относящиеся к специфическому рецептору, но взаимосвязанные с ним, то говорят о *неконкурентных антагонистах*.

В зависимости от прочности связи вещество-рецептор различают обратимое (свойственное большинству веществ) и необратимое (как правило, в случае образования ковалентной связи) действия.

Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества считают избирательным.

¹ От лат. *affinis* - родственный.

² От греч. *agonistes* - соперник (*agon* - борьба).

³ От греч. *antagonisma* - борьба, соперничество (*anti* - против, *agon* - борьба).

Одной из важных «мишеней» для действия веществ являются ионные каналы.

Уже в конце 50-х годов прошлого века было установлено, что местные анестетики блокируют потенциалзависимые натриевые каналы. К числу блокаторов натриевых каналов относятся и многие противоаритмические средства. Кроме того, было показано, что ряд противоэпилептических средств также блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и с этим, по-видимому, связана их противосудорожная активность. В последние 30 лет большое внимание было уделено блокаторам кальциевых каналов, нарушающим входение ионов кальция внутрь клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы. Многие препараты этой

группы оказались весьма эффективными при лечении столь распространенных заболеваний, как стенокардия, сердечные аритмии и артериальная гипертензия.

В последние годы большое внимание привлекают вещества, регулирующие функцию калиевых каналов. Известны как активаторы, так и блокаторы калиевых каналов.

Таким образом, воздействие на ионные каналы лежит в основе действия различных лекарственных средств.

Важной «мишенью» для действия веществ являются ферменты. Так, например, известны препараты, блокирующие ацетилхолинэстеразу и стабилизирующие ацетилхолин.

Еще одна возможная «мишень» для действия лекарственных средств - транспортные системы для полярных молекул, ионов, мелких гидрофильных молекул. К ним относятся так называемые транспортные белки, переносящие вещества через клеточную мембрану.

В настоящее время важной «мишенью» для действия веществ считаются гены. Речь идет о потенциальной возможности фармакотерапии патологических состояний, регулируемых генами. С помощью избирательно действующих лекарственных средств предполагается прямо влиять на функцию определенных генов, нормализуя ее.

Таким образом, возможности для направленного воздействия лекарственных средств весьма разнообразны.

6. ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И УСЛОВИЙ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

6.1. ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Свойства лекарственных средств в значительной степени обусловлены их химическим строением, наличием функционально активных группировок, формой и размером их молекул.

Для взаимодействия вещества с рецептором особенно важно их пространственное соответствие, т.е. *комплементарность*.

Многие количественные и качественные характеристики действия веществ зависят также от таких физико-химических и физических свойств, как растворимость в воде, липидах, для порошкообразных соединений - от степени их измельчения, для летучих веществ - от степени летучести и т.д. Существенное значение имеет степень диссоциации.

6.2. ДОЗЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ

Действие лекарственных средств в большой степени определяется их дозой. В зависимости от дозы (концентрации) меняются скорость развития эффекта, его выраженность, продолжительность, иногда характер. Обычно с повышением дозы (концентрации) уменьшается латентный период и увеличиваются выраженность и длительность эффекта.

Дозой называют количество вещества на один прием (обычно это обозначается как разовая доза).

Устанавливается не только доза, рассчитанная на однократный прием (*pro dosi*), но и суточная доза (*pro die*).

Дозу определяют в граммах или долях грамма. Для более точной дозировки количество препаратов рассчитывают на 1 кг массы тела (например, миллиграмм на килограмм - мг/кг, микрограмм на килограмм - мкг/кг). В отдельных случаях предпочитают дозировать вещества, исходя из величины поверхности тела (на 1 м²).

Минимальные дозы, в которых лекарственные средства дают начальный биологический эффект, называют пороговыми, или

минимальными действующими дозами. В практической медицине чаще используют средние терапевтические дозы, в которых препараты у большинства больных оказывают необходимое фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении эффект недостаточно

выражен, то дозу увеличивают до высшей терапевтической. Высшие терапевтические дозы (разовые и суточные) ядовитых и сильнодействующих веществ приведены в Государственной фармакопее. Токсической дозой называют количество вещества, в котором оно дает опасные для организма неблагоприятные эффекты.

В некоторых случаях указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Это особенно важно при применении противомикробных химиотерапевтических средств.

Если необходимо быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая (ударная) доза превышает последующие.

Для веществ, вводимых ингаляционно (например, газообразных и летучих средств для наркоза), основное значение имеет их концентрация во вдыхаемом воздухе (обозначается в объемных процентах).

6.3. ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При повторном применении лекарственных средств действие их может изменяться в сторону как нарастания, так и уменьшения эффекта.

Увеличение эффекта ряда веществ связано с их способностью к кумуляции¹. Под материальной кумуляцией имеют в виду накопление в организме фармакологического вещества. Это типично для длительно действующих препаратов, которые медленно выделяются или стойко связываются в организме. Накопление вещества при его повторных введениях может быть причиной токсических эффектов.

Возможно снижение эффективности веществ при их повторном применении - привыкание (толерантность²).

В случае привыкания для получения исходного эффекта дозу препарата необходимо повышать или одно вещество заменять другим.

¹ От лат. *cumulatio* - увеличение, скопление.

² От лат. *tolerantia* - терпение.

Особым видом привыкания является *тахифилаксия*¹ - привыкание, возникающее очень быстро, иногда после первого введения вещества.

Иногда при повторном введении развивается лекарственная зависимость, обычно к нейротропным веществам. Она проявляется непреодолимым стремлением к приему вещества, обычно с целью повышения настроения, улучшения самочувствия, устранения неприятных переживаний и ощущений, в том числе возникающих при отмене веществ, вызвавших зависимость. Различают психическую и физическую лекарственную зависимость. В случае *психической лекарственной зависимости* прекращение введения препаратов (например, кокаина) вызывает эмоциональный дискомфорт. При приеме некоторых веществ (морфин, героин) развивается более выраженная *физическая лекарственная зависимость*. Лишение препарата в данном случае вызывает тяжелое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется разнообразными и часто серьезными соматическими нарушениями, связанными с расстройством функций многих систем организма, вплоть до смертельного исхода. Это так называемый *синдром абстиненции*², или *явления лишения*.

Профилактика и лечение лекарственной зависимости составляют серьезную медицинскую и социальную проблему.

6.4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В медицинской практике часто используют несколько лекарственных средств одновременно. Они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность, характер и продолжительность основного эффекта, а также усиливая или ослабляя побочные и токсические влияния.

Взаимодействие лекарственных средств можно классифицировать следующим образом.

I. Фармакологическое взаимодействие:

- 1) основанное на изменении фармакокинетики лекарственных средств;
- 2) основанное на изменении фармакодинамики лекарственных средств;
- 3) основанное на химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

¹ От греч. tachys - быстрый, phylaxis - бдительность, охрана.

² От лат. abstinentia - воздержание.

II. Фармацевтическое взаимодействие.

Комбинации различных лекарственных средств нередко используют для усиления или сочетания полезных эффектов.

Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как *несовместимость*. Несовместимость проявляется ослаблением, полной утратой или изменением фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия. Это может происходить при совместном применении двух лекарственных средств или более (так называемая *фармакологическая несовместимость*). Например, несовместимость лекарственных средств может быть причиной кровотечений, гипогликемической комы, судорог, гипертензивного криза, панцитопении и др. Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (*фармацевтическая несовместимость*).

Фармакологическое взаимодействие Фармакологическое взаимодействие связано с тем, что одно вещество изменяет фармакокинетику и/или фармакодинамику другого компонента смеси. Фармакокинетический тип взаимодействия может быть связан с нарушением всасывания, биотрансформации, транспорта, депонирования и выведения одного из веществ. Фармакодинамический тип взаимодействия является результатом прямого или косвенного взаимодействия веществ на уровне рецепторов, клеток, ферментов, органов или физиологических систем. При этом основной эффект может изменяться количественно (усиливаться, ослабляться) или качественно. Кроме того, возможно химическое и физико-химическое взаимодействие веществ при их совместном применении.

Фармакокинетическое взаимодействие может проявляться уже на этапе *всасывания* веществ, которое может изменяться по разным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможно связывание веществ адсорбирующими средствами или анионообменными смолами, образование неактивных хелатных соединений или комплексов. Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и соответственно уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта существенное значение имеет рН среды.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их *транспорта* (связывания) белками крови. В этом случае одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови.

Некоторые лекарственные средства способны взаимодействовать на уровне *биотрансформации*. Некоторые препараты повышают (индуцируют) биосинтез микросомальных ферментов печени. На фоне действия последних биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно, и это снижает выраженность и продолжительность их эффекта (так же как и самих индукторов ферментов).

Возможно взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты.

Выведение лекарственных средств также может существенно изменяться при их комбинированном применении. Реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить ионизацию вещества. Чем меньше ионизация вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее его реабсорбция в почечных канальцах. Естественно, что более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и больше выделяются с мочой.

Фармакодинамическое взаимодействие основано на особенностях фармакодинамики веществ. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов рецепторов различных типов. При этом одно соединение может усиливать или ослаблять действие другого. В случае *синергизма*¹ взаимодействие веществ усиливает конечный эффект. Синергизм лекарственных средств может проявляться простым суммированием или потенцированием эффектов. Суммированный (аддитивный²) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Если при введении двух веществ общий эффект превышает (иногда значительно) сумму эффектов обоих веществ, то это свидетельствует о потенцировании.

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют *антагонизмом*.

Химическое и физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Так, уже была упомянута способность адсорбирующих средств затруд-

¹ От греч. synergos - действующие вместе.

² От лат. additio - прибавление.

нять всасывание веществ из пищеварительного тракта. Это пример физико-химического взаимодействия.

Иллюстрацией химического взаимодействия является образование комплексонов.

Фармацевтическое взаимодействие Возможны случаи фармацевтической несовместимости, при которой в процессе изготовления препаратов и/или их хранения, а также при смешивании в одном шприце происходит взаимодействие компонентов и наступают такие изменения, в результате которых препарат становится непригодным для использования. Фармакотерапевтическая активность исходных компонентов при этом снижается или исчезает. В некоторых случаях появляются новые, иногда неблагоприятные (токсические) свойства.

7. ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

7.1. ВОЗРАСТ

Чувствительность к лекарственным средствам меняется в зависимости от возраста. В связи с этим выделилась так называемая перинатальная фармакология, исследующая особенности влияния лекарственных средств на плод от 24 нед до рождения и на новорожденного (до 4 нед). По чувствительности к лекарственным веществам плод в последний триместр и новорожденные в 1-й месяц жизни существенно отличаются от взрослых.

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

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

В пожилом и старческом возрасте замедлено всасывание лекарственных веществ, менее эффективен их метаболизм, замедлена экскреция почками. В целом чувствительность к большинству лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена.

Выяснение особенностей действия и применения лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста (так называемая гериатрическая¹ фармакология) приобретает все большее значение, так как доля лиц этих возрастных групп среди населения значительно возросла.

7.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Чувствительность к лекарственным средствам может быть обусловлена генетически. Это проявляется как количественно, так и качественно. Так, например, скорость ацетилирования ряда лекарственных средств довольно широко варьирует. Существуют люди с быстрой и медленной метаболизирующей активностью. Считают, что медленная инактивация ряда веществ объясняется недостаточностью генов, регулирующих синтез фермента, обеспечивающего их ацетилирование.

Известны примеры атипичных реакций на вещества (*идиосинкразия*²).

Выяснение роли генетических факторов в чувствительности организма к лекарственным веществам является основной задачей специальной области фармакологии - фармакогенетики.

7.3. СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Действие препаратов может зависеть от состояния организма, в частности от характера патологии, на фоне которой их назначают. Так, например, жаропонижающие средства снижают температуру тела только при лихорадке (при нормотермии они не действуют).

Заболевания, сопровождающиеся нарушением функции почек или печени, изменяют соответственно экскрецию и биотрансформацию веществ.

Изменяется фармакокинетика лекарственных средств при беременности, ожирении.

¹ От греч. *geron* - старик, *iatreia* - лечение.

² От греч. *idios* - своеобразный, *synkrosis* - смешение.

7.4. ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНЫХ РИТМОВ

Суточные ритмы¹ имеют важное значение для физиологических функций. Чередование бодрствования и сна существенно сказывается на активности нервной системы и эндокринных желез и соответственно на состоянии других органов и систем. В свою очередь, это отражается на чувствительности организма к различным веществам. Исследование зависимости фармакологического эффекта от суточного периодизма является основной задачей хронофармакологии.

Фармакокинетические параметры также зависят от суточных ритмов. В течение суток меняется интенсивность метаболизма веществ, функция почек и их способность экскретировать фармакологические средства.

8. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Профилактическое применение² лекарственных средств имеет в виду предупреждение определенных заболеваний. С этой целью используют дезинфицирующие, химиотерапевтические вещества и др.

Этиотропная³ (каузальная⁴) терапия направлена на устранение причины заболевания (так, антибиотики действуют на бактерии, противомаларийные средства на плазмодии малярии).

Главной задачей симптоматической терапии является устранение нежелательных симптомов (например, боли), что существенно влияет и на течение основного патологического процесса. В связи с этим во многих случаях симптоматическая терапия играет роль патогенетической⁵ терапии.

Заместительная терапия используется при дефиците естественных биогенных веществ. Так, при недостаточности желез внутренней секреции (при сахарном диабете, микседеме) вводят соответствующие гормональные препараты. Длительность такой терапии измеряется месяцами и годами.

¹ Используется также термин «циркадные (околосуточные) ритмы» (от лат. *circa* - около, *dies* - день). Имеются в виду циклические колебания биологических процессов в интервале 20-28 ч.

² От греч. prophylaktikos - предохранительный.

³ От греч. aitia - причина, tropos - направление.

⁴ От лат. causa - причина.

⁵ От греч. pathos - страдание, genesis - происхождение.

9. ОСНОВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. ИДИОСИНКРАЗИЯ. ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Лекарственные средства назначают для получения определенного фармакотерапевтического эффекта: обезболивания, снижения артериального давления и т.д. Все это - проявление основного действия препаратов, ради которого их применяют в практической медицине. Однако наряду с желательными эффектами вещества оказывают неблагоприятные влияния, к которым относятся отрицательное побочное действие неаллергической природы, аллергические реакции, токсические и другие эффекты.

Побочным действием неаллергического происхождения считают только те эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия.

Неблагоприятные эффекты веществ весьма разнообразны, имеют неодинаковую выраженность и продолжительность. Побочное действие может быть направлено на нервную систему, кровь и кроветворение, органы кровообращения, дыхание, пищеварение, почки, эндокринные железы и т.д. Одни побочные эффекты переносятся относительно легко (умеренная тошнота, головная боль), другие могут быть тяжелыми и даже угрожающими жизни (поражение печени, лейкопения, апластическая анемия).

К отрицательным влияниям лекарственных веществ относятся также аллергические¹ реакции, частота которых довольно велика. Они возникают независимо от дозы вводимого вещества. Лекарственные средства в данном случае выступают в роли антигенов (аллергенов).

Идиосинкразия (см. выше) также может быть одной из причин неблагоприятных реакций на вещества.

В дозах, превышающих терапевтические, вещества вызывают токсические эффекты. Обычно они проявляются в виде тех или иных серьезных нарушений функций органов и систем (снижение слуха, вестибулярные расстройства, слепота в результате поражения зрительного нерва, выраженное нарушение проведения возбуждения по миокарду, поражение печени, кроветворения, угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга).

¹ От греч. allos - другой, ergon - действие.

Лекарственные средства, назначаемые во время беременности, могут отрицательно влиять на эмбрион и плод. К таким влияниям относится тератогенное¹ действие, которое приводит к рождению детей с различными аномалиями. Наиболее опасным в отношении тератогенного действия считают первый триместр (особенно 3-8 нед беременности), т.е. период органогенеза. В эти сроки особенно легко вызвать тяжелую аномалию развития эмбриона.

Вместе с тем лекарственные вещества могут оказывать на эмбрион и плод неблагоприятное воздействие, не связанное с нарушением органогенеза, что не относится к тератогенному действию. Это можно расценивать как побочное или токсическое действие лекарственных средств. Оно может проявляться на разных стадиях беременности. Если такие эффекты возникают до 12 нед беременности, их называют эмбриотоксическими², в более поздние сроки - фетотоксическими³.

При назначении препаратов беременным следует учитывать, что в случае прохождения через плаценту они могут неблагоприятно влиять на плод. Через плаценту проходят различные липофильные соединения. В связи с этим беременным следует проводить фармакотерапию только по строгим показаниям, особенно тщательно выбирая наименее токсичные и хорошо изученные лекарственные средства.

Кроме того, следует учитывать возможность попадания лекарственных веществ новорожденным с молоком матери, что может оказывать на них неблагоприятное влияние.

При создании новых лекарственных средств следует также иметь в виду потенциальную возможность таких серьезных отрицательных эффектов, как химическая мутагенность и канцерогенность. Мутагенность⁴ - это способность веществ повреждать зародышевую клетку и ее генетический аппарат, что проявляется в изменении генотипа потомства. Канцерогенность⁵ - это способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей.

Неблагоприятные эффекты веществ могут возникать также при их неудачном сочетании - при лекарственной несовместимости (см. выше).

¹ От греч. *teras* - урод.

² От греч. *embryon* - зародыш.

³ От лат. *fetus* - плод.

⁴ От лат. *mutatio* - изменение и греч. *genos* - происхождение.

⁵ От лат. *cancer* - рак.

Контрольные вопросы по теме «Общая фармакология»
(отметить правильные ответы)

I. Понятие «фармакокинетика» включает:

1. Всасывание лекарственных веществ.
2. Виды действия.
3. Распределение лекарственных веществ в организме.
4. Их химические превращения.
5. Локализацию действия лекарственных веществ.
6. Фармакологические эффекты.
7. Выведение лекарственных веществ из организма.
8. Механизмы действия.
9. Депонирование лекарственных веществ.

II. Понятие «фармакодинамика» включает:

1. Всасывание лекарственных веществ.
2. Виды действия.
3. Распределение лекарственных веществ в организме.
4. Их химические превращения.
5. Локализацию действия лекарственных веществ.
6. Фармакологические эффекты.
7. Выведение лекарственных веществ из организма.
8. Механизмы действия.
9. Депонирование лекарственных веществ.

III. Энтеральные пути введения лекарственных веществ:

1. Внутрь.
2. Внутримышечно.
3. Подкожно.
4. Ректально.
5. Внутривенно.
6. Ингаляционно.
7. Сублингвально.

IV. Для введения лекарственных веществ через рот (*per os*) характерно:

1. Быстрое развитие эффекта.
2. Относительно медленное развитие эффекта.
3. Зависимость всасывания лекарственных веществ в кровь от pH среды, содержимого и моторики желудочно-кишечного тракта.
4. Возможность попадания лекарственных веществ в общий кровоток, минуя печень.

V. К парентеральным путям введения относят введение веществ:

1. Под кожу.
2. Внутримышечно.
3. Сублингвально.

4. Внутривенно.

5. Внутрь.

VI. Для внутривенного введения лекарственных веществ характерно:

1. Быстрое развитие эффекта.

2. Медленное развитие эффекта.

3. Необходимость стерилизации вводимых растворов и соблюдения асептики.

4. Высокая точность дозировки.

5. Возможность использования у больного в бессознательном состоянии.

VII. При повторных введениях лекарственных веществ возможны:

1. Привыкание.

2. Сенсибилизация.

3. Идиосинкразия.

4. Кумуляция.

5. Лекарственная зависимость.

VIII. Выделение большинства лекарственных средств и продуктов их биотрансформации из организма осуществляется:

1. Преимущественно через почки.

2. В основном через кишечный тракт.

IX. Синергизм означает:

1. Усиление действия одного лекарственного средства другим.

2. Ослабление действия одного лекарственного средства другим.

X. Действие лекарственных веществ во время беременности, которое приводит к врожденным уродствам, обозначают термином:

1. Мутагенное действие.

2. Фетотоксическое действие.

3. Тератогенное действие.

Правильные ответы:

I (1, 3, 4, 7, 9).

II (2, 5, 6, 8).

III (1, 4, 7).

IV (2, 3).

V (1, 2, 4).

VI (1, 3, 4, 5).

VII (1, 2, 4, 5).

VIII (1).

IX (1).

X (3).

Часть III. Частная фармакология

В разделе «Частная фармакология» рассмотрены фармакодинамика и фармакокинетика различных групп лекарственных средств и наиболее важных для практической медицины препаратов.

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Значительный раздел частной фармакологии посвящен лекарственным средствам, влияющим на нервную регуляцию функций организма. С помощью таких веществ можно воздействовать на передачу возбуждения на разных уровнях ЦНС, а также в афферентных и эфферентных путях периферической иннервации.

Классификация нейротропных средств основана на локализации их действия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В соответствии со структурно-функциональными особенностями разных звеньев рефлекторной дуги выделяют вещества, которые влияют на афферентную и эфферентную иннервацию.

А. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Этот раздел объединяет вещества угнетающего и стимулирующего действия.

Лекарственные средства угнетающего действия могут:

- а) снижать чувствительность окончаний афферентных нервов;
- б) предохранять окончания чувствительных нервов от воздействия раздражающих веществ;
- в) угнетать проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

Препараты стимулирующего действия избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов.

ГЛАВА 1 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОКОНЧАНИЙ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ ИЛИ ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ИХ ВОЗБУЖДЕНИЮ

К этой группе относят анестезирующие, вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства.

1.1. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ)

Анестезирующие¹ средства вызывают местную потерю чувствительности. В первую очередь они устраняют чувство боли, в связи с чем их используют главным образом для местного обезболивания (местной анестезии). При углублении анестезии выключаются температурная и другие виды чувствительности, в последнюю очередь - рецепция на прикосновение и давление.

Воздействуя на окончания чувствительных нервов и нервные волокна, анестетики препятствуют генерации и проведению возбуждения. Считают, что они действуют на мембраны нервных волокон. Блок проведения по нервным волокнам, по-видимому, связан с тем, что анестетики снижают проницаемость их мембраны для ионов натрия, т.е. являются блокаторами натриевых каналов. Это препятствует образованию потенциала действия и, следовательно, проведению импульсов.

К анестезирующим средствам предъявляют определенные требования. Прежде всего они должны иметь высокую избирательность дей-

¹ От греч. anaesthesia - бесчувственность (an - отрицание, aesthesis - чувствительность).

ствия, не оказывая отрицательного влияния (раздражающего и др.) ни на нервные элементы, ни на окружающие ткани. Короткий латентный период, высокая эффективность при разных видах местной анестезии, определенная продолжительность действия (удобная для проведения разнообразных манипуляций) - качества, которыми должны обладать анестезирующие средства. Желательно, чтобы они суживали кровеносные сосуды (или хотя бы не расширяли их). Это существенный момент, так как сужение сосудов усиливает анестезию, уменьшает кровотечение из тканей, а также снижает возможность токсических эффектов, задерживая всасывание анестетика. Противоположный результат наблюдается при расширении сосудов. Если анестетик не влияет на сосуды или расширяет их, целесообразно его сочетание с сосудосуживающими веществами из группы адреномиметиков. К числу важных характеристик

относятся низкая токсичность и минимальные побочные эффекты. В данном случае учитывается возможность резорбтивного действия анестетиков, так как они могут всасываться из места введения. Препараты должны хорошо растворяться в воде и не разрушаться при хранении и стерилизации.

Анестетики используют для местной анестезии разных видов. Основные из них:

- поверхностная, или терминальная, анестезия - анестетик наносят на поверхность слизистой оболочки, где он блокирует окончания чувствительных нервов; кроме того, анестетик можно наносить на раневую, язвенную поверхность;

- инфильтрационная анестезия - раствором анестетика последовательно «пропитывают» кожу и более глубокие ткани, через которые пройдет операционный разрез; при этом анестетик блокирует нервные волокна, а также окончания чувствительных нервов;

- проводниковая, или регионарная (областная), анестезия - анестетик вводят по ходу нерва; возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам, что сопровождается утратой чувствительности в иннервируемой ими области.

Разновидностями проводниковой анестезии являются спинномозговая анестезия, при которой анестетик вводят субарахноидально, и эпидуральная (перидуральная) анестезия - анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга. При этих вариантах анестетик воздействует на передние и задние корешки спинного мозга.

С точки зрения практического применения анестетики подразделяют на следующие группы.

1. Средства для поверхностной анестезии: дикаин, анестезин.

2. Средства преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: новокаин, артикаин.

3. Средства для всех видов анестезии: лидокаин, тримекаин.

Применение ряда препаратов только для поверхностной анестезии объясняется тем, что они либо довольно токсичны (кокаин, дикаин), либо плохо растворимы в воде (анестезин).

Первым анестетиком, использованным в медицинской практике, был алкалоид кокаин (*Cocaini hydrochloridum*). Он обладает высокой анестезирующей активностью, превосходя в этом отношении новокаин (табл. 1.1). Применение кокаина ограничивается его высокой токсичностью. Чаще всего кокаин используют в глазной практике, закапывая его растворы в конъюнктивальный мешок.

Таблица 1.1. Сравнительная анестезирующая активность и токсичность некоторых анестетиков (в усл. ед.)

Препарат	Активность при анестезии			Токсичность
	поверхностной	инфильтрационной	проводниковой	
Кокаин	1	3,5	1,9	3,5
Дикаин	10–20	10–20	10–20	10–15
Новокаин	0,1	1	1	1
Тримекаин	0,4	3–3,5	2,5–3,5	1,2–1,4
Лидокаин	0,5	2–4	2–3	1,5–2

К препаратам, применяемым в основном для поверхностной анестезии, относится также дикаин (*Disainum*). По активности он примерно в 10 раз превосходит кокаин, но в 2-5 раз токсичнее его (см. табл. 1.1). При использовании для анестезии слизистой оболочки глаза дикаин не влияет на внутриглазное давление и аккомодацию, зрачки не расширяет. Возможно раздражение слизистой оболочки глаза. Дикаин расширяет сосуды, поэтому при анестезии слизистых оболочек его целесообразно сочетать с адреналином или другими адреномиметиками. Нужно быть очень осторожным в отношении концентрации и количества дикаина. Дикаин хорошо всасывается через слизистые оболочки, и небольшое превышение высших терапевтических доз может стать причиной тяжелых токсических эффектов.

В отличие от названных препаратов анестезин (Anaesthesinum) плохо растворим в воде (легко растворяется в спирте, жирных

маслах). В связи с этим его применяют наружно в виде присыпок, паст, мазей (на пораженную поверхность кожи), а также энтерально для воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (например, при болях в желудке) - в порошках, таблетках, суспензиях. Кроме того, анестезин назначают в суппозиториях при трещинах прямой кишки, геморрое. Во всех случаях анестезин вызывает поверхностную анестезию.

Для *инфильтрационной и проводниковой анестезии* применяют новокаин. Новокаин (Novocainum) обладает достаточно выраженной анестезирующей активностью, но уступает в этом отношении другим препаратам. Продолжительность инфильтрационной анестезии составляет 30-60 мин. Большим преимуществом новокаина и его метаболитов является низкая токсичность (см. табл. 1.1). Через слизистые оболочки новокаин проникает плохо, поэтому для поверхностной анестезии его применяют редко. Новокаин в отличие от кокаина не суживает сосуды. Их тонус не меняется или незначительно снижается, поэтому нередко в растворы новокаина добавляют адреномиметики (например, адреналин). Суживая сосуды и замедляя всасывание новокаина, адреномиметики усиливают и пролонгируют его анестезирующее действие, а также снижают его токсичность.

Для *проводниковой и инфильтрационной анестезии* используют также артикаин (Articaine). Действие развивается быстро и продолжается около 1 ч.

Для *всех видов анестезии* эффективен лидокаин (Lidocaini hydrochloridum). Он показан для поверхностной, инфильтрационной, проводниковой, перидуральной, субарахноидальной и других видов местной анестезии. По анестезирующей активности лидокаин превосходит новокаин в 2,5 раза и действует в 2 раза дольше - 2-4 ч.

Токсичность лидокаина в зависимости от концентрации соответствует таковой новокаина или несколько превышает ее. Лидокаин целесообразно применять в сочетании с адреналином (уменьшается токсичность и увеличивается продолжительность анестезии).

Для инфильтрационной, проводниковой и реже при терминальной анестезии используют такжетримекаин (Trimesainum) - соединение, сходное по структуре с лидокаином. Препарат в 2-3 раза активнее, но несколько токсичнее новокаина. Действует более продолжительно, чем новокаин (2-4 ч). Ткани не раздражает. Нередко применяется в сочетании с адреналином. Для поверхностной анестезии менее эффективен (необходимы более высокие концентрации - 2-5% растворы).

1.2. ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие средства относят к противовоспалительным (антифлогистическим¹) препаратам местного действия (о противовоспалительных средствах см. также главу 24). Их применяют при лечении воспалительных процессов слизистых оболочек и кожи. На месте нанесения этих препаратов возникает уплотнение коллоидов («частичная коагуляция» белков) внеклеточной жидкости, слизи, экссудата, поверхности клеток (клеточных мембран). Образующаяся при этом пленка (рис. 1.1) предохраняет окончания чувствительных нервов от раздражения, и чувство боли ослабевает. Кроме того, происходят местное сужение сосудов, снижение их проницаемости, уменьшение экссудации, а также ингибирование ферментов. Все это препятствует развитию воспалительного процесса.

Вяжущие вещества подразделяют на следующие группы.

1. *Органические:*

танин, отвар коры дуба.

2. *Неорганические:*

свинца ацетат, цинка окись, висмута нитрат основной, цинка сульфат, квасцы, меди сульфат, серебра нитрат. Танин (Tanninum) получают из растительного сырья. Назначают в виде растворов и мазей.

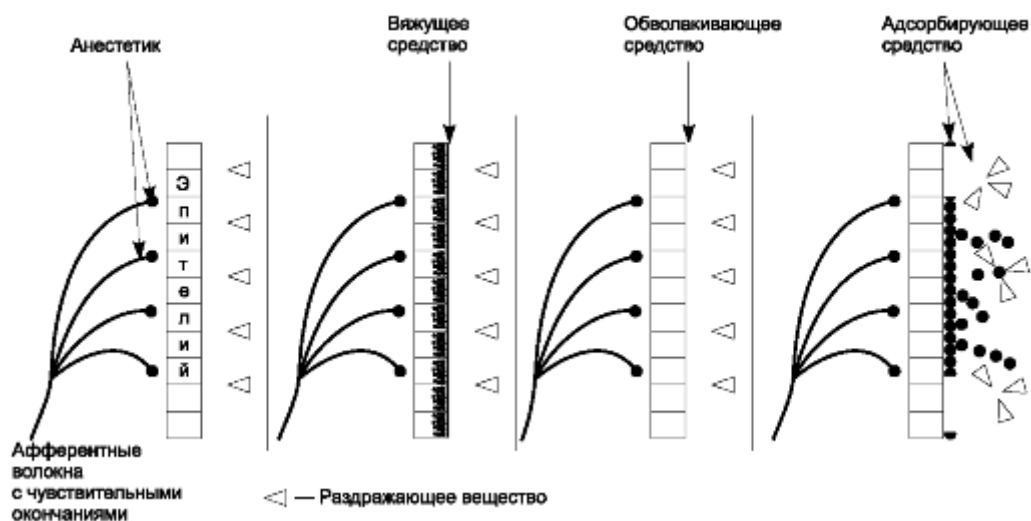


Рис. 1.1. Основная направленность действия средств, препятствующих возбуждению окончаний чувствительных нервов

¹ От греч. phlogizo - воспаляю.

В коре дуба содержится значительное количество дубильных веществ, которые и обеспечивают вяжущее действие ее отвара (Decoctum corticis Quercus).

Из неорганических соединений наибольший интерес представляют препараты свинца - свинца ацетат (Plumbi acetate), висмута - висмута нитрат основной (Bismuthi subnitrate), алюминия - квасцы (Alumen), цинка - цинка окись (Zinci oxydum) и цинка сульфат (Zinci sulfas), меди - меди сульфат (Cupri sulfas), серебра - серебра нитрат (Argentii nitras). В низких концентрациях они оказывают вяжущее действие, а в высоких - прижигающее (образуются альбуминаты, белки осаждаются).

Вяжущие средства назначают наружно при воспалении кожных покровов и слизистых оболочек в виде примочек, смазываний, полосканий, спринцеваний, присыпок. Кроме того, их принимают внутрь (препараты висмута, белковый препарат танина танальбин - Tannalbinum) при воспалительных процессах пищеварительного тракта (энтеритах, колитах). Раствор танина используют местно при ожогах.

1.3. ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Обволакивающие средства, покрывая слизистые оболочки, препятствуют раздражению окончаний чувствительных нервов. К обволакивающим веществам относятся слизь из крахмала (Mucilago Amyli), слизь из семян льна (Mucilago seminis Lini) и др. Их применяют в основном при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта, а также с веществами, которые обладают раздражающими свойствами. Резорбтивного действия обволакивающие средства не оказывают.

1.4. АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Адсорбирующие средства представляют собой тонкие порошкообразные инертные вещества с большой адсорбционной поверхностью, нерастворимые в воде и не раздражающие ткани. При нанесении на кожу или слизистые оболочки они адсорбируют на своей поверхности химические соединения и тем самым предохраняют окончания чувствительных нервов от их раздражающего действия. Кроме того, покрывая тонким слоем кожный покров или слизистые оболочки, адсорбирующие вещества механически защищают окончания чувствительных нервов. Например, тальк (Talcum) при нанесении на кожу адсорбирует выделения желез, подсушивает кожу и предохраняет ее от механического раздражения. Очень важно применение

адсорбирующих средств (например, угля активированного - *Carbo activatus*) при отравлениях химическими соединениями. При приеме внутрь уголь активированный адсорбирует токсичные вещества, замедляет или прекращает их всасывание и тем самым уменьшает возможность острого отравления. Кроме того, адсорбенты назначают при диарее (адсорбируют токсичные вещества), метеоризме (поглощают сероводород).

ГЛАВА 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОКОНЧАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

В данной главе рассматриваются вещества, которые избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов кожи или слизистых оболочек и не повреждают окружающие ткани. Возникающие при этом рефлексы могут быть полезны при лечении ряда патологических состояний. Основные лекарственные средства такого типа относятся к следующим группам.

Раздражающие средства

Горчичная бумага, ментол, масло терпентинное очищенное, раствор аммиака.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия

(См. главу 13 «Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания».)

Горечи, слабительные и желчегонные средства рефлекторного действия

(См. главу 15 «Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения».)

2.1. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы раздражают окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек.

Горчичная бумага (горчичник; *Charta Sinapis*) покрыта тонким слоем обезжиренной горчицы. При смачивании горчичника теплой водой (не выше 40 °С) образуется горчичное эфирное масло, которое оказывает выраженное

раздражающее действие. Горчичники применяют чаще всего при заболеваниях органов дыхания, стенокардии, а также при невралгиях, миалгиях.

К эфирным маслам относится масло терпентинное очищенное (*Oleum Terebinthinae rectificatum*). Оно обладает значительной липофильностью и поэтому проникает через эпидермис, раздражая окончания чувствительных нервов. Препараты, содержащие масло терпентинное очищенное, применяют в основном местно для растираний при невралгиях, миалгиях, суставных болях.

Раздражающие вещества назначают с двумя целями: во-первых, для подавления ощущения боли в области пораженного органа или ткани. Это так называемое отвлекающее действие. Во-вторых, для улучшения трофики внутренних органов (тканей), вовлеченных в патологический процесс.

Некоторые раздражающие средства при воздействии на окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек наряду с отмеченными эффектами вызывают рефлекторные изменения деятельности сердца, сосудистого тонуса и дыхания. К таким препаратам относятся ментол и соединения аммиака.

Ментол (*Mentholum*) - основной компонент эфирного масла мяты перечной. Оказывает избирательное возбуждающее влияние на холодовые рецепторы, что вызывает ощущение холода. Раздражающее действие может сменяться незначительной анестезией. Рефлекторно ментол изменяет тонус как поверхностных сосудов, так и сосудов более глубоко расположенных тканей и внутренних органов.

Ментол применяют при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (в виде капель, смазывания, интратрахеальных вливаний, ингаляций). Он является основным ингредиентом валидола, который назначают под язык при стенокардии. Препарат рефлекторно

со слизистой оболочки полости рта расширяет спазмированные сосуды сердца. Ментол используют и наружно для растирания при невралгиях, миалгиях, артралгиях. При мигрени его втирают в область висков (используют ментоловый карандаш).

Выраженное раздражающее действие оказывает аммиак. Вдыхание паров раствора аммиака (нашатырный спирт; *Solutio Ammonii caustici*) приводит к возбуждению окончаний чувствительных нервов верхних дыхательных путей и рефлекторной стимуляции центра дыхания. Растворами аммиака пользуются для ингаляции при обмороках, опьянении. В последнем случае 5-10 капель раствора аммиака можно также давать внутрь (в половине стакана воды). Кроме того, раствор аммиака обладает дезинфицирующими свойствами.

Контрольные вопросы по теме «Средства, влияющие на афферентную иннервацию»
(отметить правильные ответы)

I. *Группы веществ, угнетающие чувствительные нервные окончания или препятствующие их возбуждению:*

1. Вяжущие средства.
2. Раздражающие средства.
3. Анестезирующие средства.
4. Обволакивающие средства.
5. Адсорбирующие средства.

II. *Новокаин:*

1. Используется при всех видах анестезии.
2. Используется при инфильтрационной и проводниковой анестезии.
3. Высокотоксичен.
4. Имеет низкую токсичность.
5. Длительность действия при инфильтрационной анестезии 30-60 мин.
6. Длительность действия при инфильтрационной анестезии 2-4 ч.

III. *Лидокаин:*

1. Эффективен при всех видах анестезии.
2. Неэффективен при терминальной анестезии.
3. Анестезирующая активность выше, чем у новокаина.
4. Анестезирующая активность ниже, чем у новокаина.
5. По длительности действия превосходит новокаин.
6. По длительности действия уступает новокаину.

IV. *Дикаин:*

1. Анестезирующая активность выше, чем у новокаина.
2. Анестезирующая активность ниже, чем у новокаина.
3. Высокотоксичен.
4. Имеет низкую токсичность.
5. Используется при всех видах анестезии.
6. Используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии.
7. Используется для терминальной анестезии.

V. *Только для терминальной анестезии применяются:*

1. Новокаин.
2. Лидокаин.
3. Дикаин.
4. Анестезин.
5. Тримекаин.

VI. *Вяжущие средства:*

1. Слизь крахмала.
2. Висмута нитрат основной.
3. Ментол.
4. Горчичники.
5. Масло терпентинное очищенное.

6. Уголь активированный.

7. Танин.

8. Раствор аммиака.

VII. *Механизм действия вяжущих средств:*

1. Блокада рецепторных образований.

2. Образование защитного слоя на слизистых оболочках.

3. Коагуляция белков поверхностного слоя слизистых оболочек.

VIII. *Механизм действия обволакивающих средств:*

1. Блокада рецепторных образований.

2. Образование защитного слоя на слизистых оболочках.

3. Коагуляция белков поверхностного слоя слизистых оболочек.

IX. *Адсорбирующее средство:*

1. Слизь крахмала.

2. Горчичники.

3. Масло терпентинное очищенное.

4. Ментол.

5. Уголь активированный.

6. Висмута нитрат основной.

7. Танин.

8. Раствор аммиака.

X. *Раздражающие средства:* 1. Слизь крахмала.

2. Горчичники.

3. Масло терпентинное очищенное.

4. Ментол.

5. Уголь активированный.

6. Висмута нитрат основной.

7. Танин.

8. Раствор аммиака.

Правильные ответы:

I (1, 3, 4, 5).

II (2, 4, 5).

III (1, 3, 5).

IV (1, 3, 7).

V (3, 4).

VI (2, 7).

VII (3).

VIII (2).

IX (5).

X (2, 3, 4, 8).

Б. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Эфферентная иннервация включает вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, желез) и двигательные нервы скелетных мышц.

Вегетативную иннервацию в зависимости от медиатора, выделяющегося в нейроэффекторных синапсах, в основном подразделяют на холинергическую, или парасимпатическую (медиатор-ацетилхолин) и адренергическую, или симпатическую (медиатор-норадреналин), иннервацию.

Эфферентный путь вегетативных нервов состоит из двух нейронов: преганглионарного и ганглионарного. В холинергической иннервации тела преганглионарных нейронов имеют краниосакральную локализацию (рис. Б.1). Краниальные ядра находятся в среднем и продолговатом мозгу. В данном случае холинергические волокна идут в составе черепных нервов: III (n. oculomotorius), VII (n. facialis), IX (n. glossopharyngeus) и X (n. vagus) пар. В

сакральном отделе преганглионарные нейроны берут начало из боковых рогов серого вещества спинного мозга.

В адренергической иннервации тела преганглионарных нейронов в основном расположены в боковых рогах тораколумбального отдела (C_{VIII}, Th_I-L_{II}) спинного мозга.

Аксоны преганглионарных нейронов холинергической и адренергической иннервации заканчиваются в вегетативных ганглиях, где они образуют синаптические контакты с ганглионарными нейронами. Симпатические ганглии расположены вне органов, а парасимпатические - чаще всего интраорганно. Основным медиатором в симпатических и парасимпатических ганглиях является ацетилхолин.

Как уже отмечалось, вегетативная холинергическая и адренергическая иннервация состоит из двух нейронов. Исключением являются лишь эфферентные нервы мозгового вещества надпочечников, образованного из хромаффинных клеток. Последние эмбриогенетически родственны нейронам симпатических ганглиев, поэтому в иннервации мозгового вещества надпочечников участвуют только «преганглионарные» (холинергические) нейроны, медиатором которых является ацетилхолин. Таким образом, имеется однеионный путь. При раздражении этих нейронов из хромаффинных клеток надпочечника высвобождается адреналин.

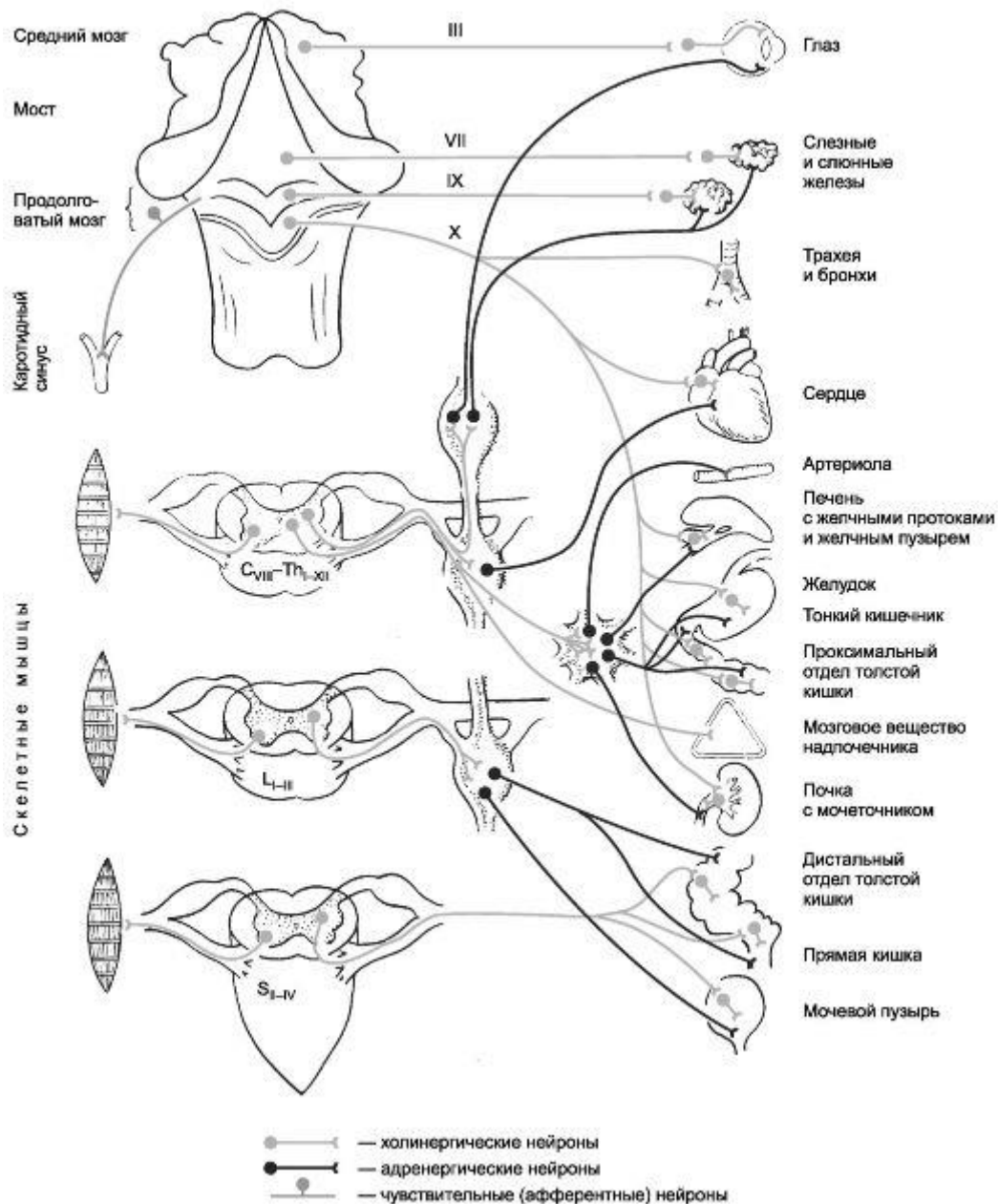


Рис. Б.1. Общая схема холинергической и адренергической иннервации. С, Th, L, S - сегменты спинного мозга

Кроме того, в иннервации внутренних органов принимают участие пуринаргическая система (в результате высвобождения аденозинтрифосфата и аденозина), дофаминергическая система (медиатор- дофамин), серотонинергическая система (медиатор-серотонин). Важное значение придается также нитроксидергической системе

(продуцирует окись азота), а также различным пептидам. Для каждого из медиаторов имеются специфические рецепторы, с которыми они взаимодействуют и вызывают типичные для них эффекты.

Наиболее подробно изучены холинергическая и адренергическая передачи нервных импульсов и вещества, влияющие на эти системы, получившие широкое медицинское применение. Выделяют две основные группы препаратов: средства, влияющие на холинергические синапсы, и средства, влияющие на адренергические синапсы.

ГЛАВА 3

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора ацетилхолина.

Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нейронов, депонируется в синаптических пузырьках (везикулах). В каждом из них находится несколько тысяч молекул медиатора. Нервные импульсы вызывают высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, где он взаимодействует с холинорецепторами.

Действие ацетилхолина очень кратковременно, так как он быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой (например, в нервно-мышечных синапсах) или диффундирует из синаптической щели (в вегетативных ганглиях).

Холинорецепторы разной локализации обладают неодинаковой чувствительностью к фармакологическим веществам. На этом основано выделение так называемых мускариночувствительных и никотиночувствительных холинорецепторов¹ (м-холинорецепторы и н-холинорецепторы). М-холинорецепторы расположены в основном в постсинаптической мембране клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных холинергических

¹ Мускарин (алкалоид из ядовитых грибов, например мухоморов) и никотин (алкалоид из листьев табака) оказывают избирательное действие на соответствующие холинорецепторы.

(парасимпатических) волокон, они имеются также на нейронах вегетативных ганглиев и в ЦНС (в коре головного мозга, ретикулярной формации). Установлена гетерогенность м-холинорецепторов разной локализации, что проявляется в их неодинаковой чувствительности к фармакологическим веществам. Выделяют м₁-холинорецепторы (в вегетативных ганглиях и в ЦНС), м₂-холинорецепторы (основной подтип м-холинорецепторов сердца), м₃-холинорецепторы (в гладких мышцах, большинстве экзокринных желез). Основные эффекты веществ, влияющих на м-холинорецепторы, связаны с их взаимодействием с постсинаптическими холинорецепторами.

Н-холинорецепторы находятся в постсинаптической мембране ганглионарных нейронов у окончаний всех преганглионарных волокон (в симпатических и парасимпатических ганглиях), мозговом веществе надпочечников, синокаротидной зоне, концевых пластинках скелетных мышц и ЦНС (в нейрогипофизе, клетках Реншоу и др.). Чувствительность к веществам разных н-холинорецепторов неодинакова. Так, например, н-холинорецепторы вегетативных ганглиев существенно отличаются от н-холинорецепторов скелетных мышц. Этим объясняется возможность избирательного блока ганглиев (ганглиоблокирующими средствами) или нервно-мышечной передачи (курареподобными препаратами).

В качестве лекарственных препаратов наибольший интерес представляют вещества, влияющие на холинорецепторы и ацетилхолинэстеразу. Вещества, влияющие на холинорецепторы, могут оказывать стимулирующее (холиномиметическое¹) или угнетающее (холиноблокирующее) влияние. В основе классификации таких средств лежит направленность их действия на определенные холинорецепторы. Согласно такому принципу препараты, влияющие на холинергические синапсы, систематизируют следующим образом:

I. Средства, влияющие на м- и н-холинорецепторы:

1. М-, н-холиномиметики: карбахолин.

2. М-, н-холиноблокаторы: циклодол (см. гл. 9).

II. Антихолинэстеразные средства: прозерин, армин, галантамина гидробромид.

III. Средства, влияющие на м-холинорецепторы:

1. М-холиномиметики (мускариномиметические средства): пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин.

¹ От греч. *mimesis* - подражание.

2. М-холиноблокаторы (атропиноподобные средства):

атропина сульфат, скополамина гидробромид, платифиллина гидротартрат, ипратропия бромид.

IV. Средства, влияющие на н-холинорецепторы:

1. Н-холиномиметики (никотиномиметические средства): цититон, лобелина гидрохлорид.

2. Блокаторы н-холинорецепторов или/и связанных с ними ионных каналов:

ганглиоблокирующие средства: пентамин, гигроний; *курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия)*: тубокурарина хлорид, панкурония бромид, пипекурония бромид, дитилин.

3.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

3.1.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ

М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-, Н-ХОЛИНОМЕТИКИ)

К веществам этой группы относятся ацетилхолин и его аналоги. Ацетилхолин, медиатор в холинергических синапсах, представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты. В качестве лекарственного препарата ацетилхолин практически не применяют из-за кратковременности действия (несколько минут).

Ацетилхолин прямо стимулирует м- и н-холинорецепторы. При системном действии ацетилхолина преобладают его м-холиномиметические эффекты: брадикардия, расширение сосудов, повышение тонуса и сократительной активности мышц бронхов, желудочнокишечного тракта, увеличение секреции желез бронхов, желудочнокишечного тракта и др. Все эти эффекты в основном аналогичны тому, что наблюдается при раздражении соответствующих холинергических (парасимпатических) нервов (табл. 3.1).

Ацетилхолин стимулирует н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, мозгового вещества надпочечников и скелетных мышц, а также холинорецепторы ЦНС.

В медицинской практике при глаукоме изредка применяют аналог ацетилхолина карбахолин (*Carbacholinum*). Карбахолин отличается от ацетилхолина стойкостью. Он не гидролизуется ацетилхолинэстеразой и поэтому действует довольно продолжительно (в течение 1-1,5 ч).

Таблица 3.1. Основные эффекты, наблюдаемые при раздражении холинергических нервов

Стимулирующие эффекты ¹	Угнетающие эффекты
Сердце	
Повышение скорости проведения по предсердиям	Брадикардия, остановка сердца. Снижение сократительной активности предсердий и желудочков. Угнетение и блок атриовентрикулярного узла. Снижение скорости проведения возбуждения по проводящей системе сердца
Кровеносные сосуды	
	Расширение сосудов скелетных мышц, слюнных желез
Гладкие мышцы	
Сокращение (повышение моторики, тонуса) мышц бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, круговой мышцы радужки, ресничной мышцы глаза	Расслабление сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря
Железы	
Повышение секреции желез бронхов, желудка, кишечника, слюнных, слезных и носоглоточных желез	

¹ Холинергические волокна, иннервирующие потовые железы и пилоэректоры, относятся к симпатической иннервации.

3.2. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА

Медиатор ацетилхолина инактивируется в основном ферментом ацетилхолинэстеразой, которая локализуется в значительных количествах у мест выделения ацетилхолина, в постсинаптической мембране (у окончаний постганглионарных холинергических волокон, у окончаний двигательных нервов, в ЦНС, вегетативных ганглиях и др.).

Очевидно, что холинергическая передача в значительной степени зависит от соотношений концентрации выделяющегося ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы. Одна из возможностей облегчения передачи возбуждения заключается в ингибировании ацетилхолинэстеразы антихолинэстеразными средствами. Эти

средства блокируют ацетилхолинэстеразу и, следовательно, препятствуют гидролизу ацетилхолина, что проявляется его более выраженным и продолжительным действием на холинорецепторы (рис. 3.1). Таким образом, эти препараты действуют аналогично м-, н-холиномиметикам, но эффекты антихолинэстеразных средств опосредованы через ацетилхолин.

По взаимодействию с ацетилхолинэстеразой антихолинэстеразные препараты можно подразделить на две группы:

1. *Препараты обратимого действия*: прозерин, галантамина гидробромид.
2. *Препараты «необратимого» действия*¹: армин.

Препятствуя гидролизу ацетилхолина, антихолинэстеразные средства усиливают и пролонгируют его мускарино- и никотиноподобные эффекты.

Значительный практический интерес представляет влияние антихолинэстеразных препаратов на некоторые функции глаза, тонус и моторику желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря, нервномышечную передачу и ЦНС.

Антихолинэстеразные средства действуют на глаз следующим образом:

а) вызывают сужение зрачков (миоз²), что связано с опосредованным возбуждением м-холинорецепторов круговой мышцы радужки (*m. sphincter pupillae*) и сокращением этой мышцы;

б) снижают внутриглазное давление. В результате миоза радужка становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза и в связи с этим улучшается отток внутриглазной жидкости;

в) вызывают спазм аккомодации. В данном случае вещества опосредованно стимулируют м-холинорецепторы ресничной мышцы (*m. ciliaris*), имеющей только холинергическую иннервацию. Сокращение мышцы расслабляет циннову связку (ресничный пояс), что увеличивает кривизну хрусталика. Глаз устанавливается на ближнюю точку видения.

Способность антихолинэстеразных средств снижать внутриглазное давление используют при лечении глаукомы.

На моторику желудочно-кишечного тракта антихолинэстеразные средства оказывают стимулирующее влияние опосредованно через

¹ К веществам «необратимого действия», кроме армина, относятся и другие антихолинэстеразные средства из группы фосфорорганических соединений (ФОС).

² От греч. *myosis* - закрывание.

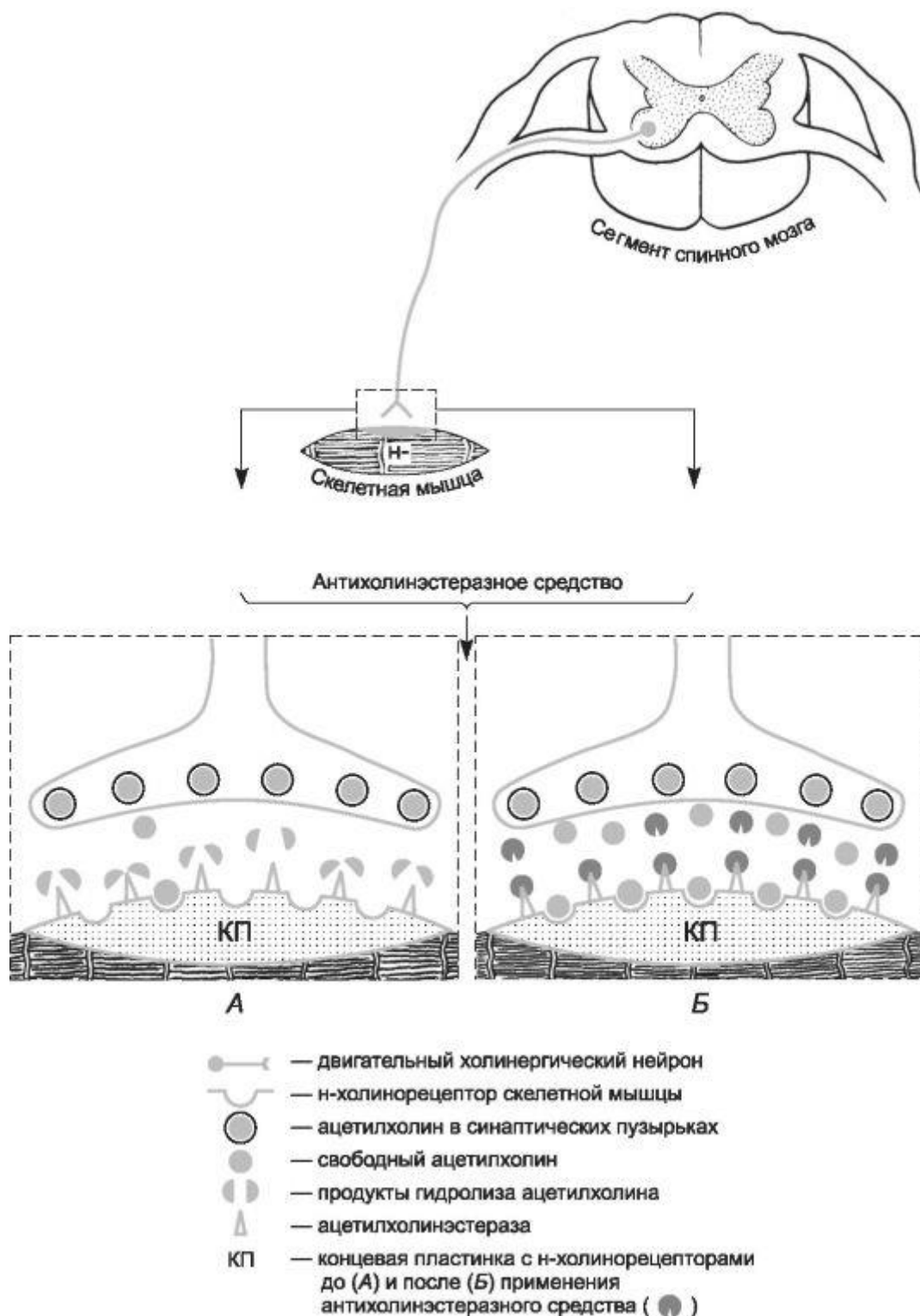


Рис. 3.1. Принцип действия антихолинэстеразных средств

m- и n-холинорецепторы холинергической иннервации и ауэрбахово сплетение. Тонус и сократительная активность мышц мочевого пузыря также повышаются. Эти эффекты используют для устранения атонии кишечника или мочевого пузыря.

Благодаря облегчению нервно-мышечной передачи антихолинэстеразные препараты эффективны при миастении, а также в качестве антагонистов курареподобных средств антидеполяризующего (конкурентного) действия.

Выбор препаратов определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, раздражающими свойствами, токсичностью. При глаукоме используют прозерин(Proserinum), армин (Arminum). Их растворы закапывают в

конъюнктивальный мешок. Галантамин с этой целью не назначают, так как он раздражает конъюнктиву и вызывает ее отек.

Для резорбтивного действия (при миастении, атонии кишечника и мочевого пузыря, после полиомиелита, в качестве антагонистов антидеполяризующих курареподобных средств) обычно выбирают относительно малотоксичные средства - прозерин и галантамин.

Галантамин (*Galanthaminum*) проникает через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим для уменьшения остаточных явлений полиомиелита, когда необходима активация холинергической передачи не только на периферии, но и в ЦНС, используют галантамин.

Возможно отравление антихолинэстеразными препаратами. Оно связано в основном с накоплением в организме высоких концентраций ацетилхолина, а также с прямым возбуждением холинорецепторов. Наиболее часто отравления наблюдаются при применении фосфорорганических соединений (ФОС¹), которые вследствие выраженной липофильности быстро всасываются при любых путях введения (в том числе при накожном нанесении) и длительно ингибируют ацетилхолинэстеразу. Острые отравления ФОС требуют безотлагательного вмешательства врача. Прежде всего следует удалить ФОС из зоны контакта. Если это кожный покров или слизистые оболочки, их тщательно промывают 3-5% раствором натрия гидрокарбоната. При попадании веществ в желудочнокишечный тракт промывают желудок, дают адсорбирующие и слабительные средства, назначают высокие сифонные клизмы. Эти мероприятия проводят многократно до исчезновения выраженных

¹ К ФОС, помимо ряда лекарственных препаратов, относится также большая группа инсектицидов - средств, применяемых для уничтожения насекомых (лат. *insectum* - насекомое, *caedere* - убивать), и других препаратов, используемых в сельском хозяйстве (фунгициды, гербициды, дефолианты и пр.). Широкое распространение получили инсектициды хлорофос, карбофос, дихлофос и др.

проявлений интоксикации. Если ФОС поступили в кровь, то следует ускорить их выведение с мочой (с помощью форсированного диуреза). Эффективное очищение крови от ФОС обеспечивают гемосорбция, гемодиализ и перитонеальный диализ.

Важный компонент лечения острых отравлений ФОС - применение м-холиноблокаторов (атропин и атропиноподобные средства; см. главу 3.3), а также так называемых реактиваторов холинэстеразы.

К последним относятся дипироксим (*Dipiroximum*), изонитрозин (*Isonitrozinum*). Они взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, высвобождают фермент и восстанавливают его физиологическую активность. Дипироксим плохо проникает в ЦНС, изонитрозин - хорошо.

3.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

3.3.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ, ИЛИ МУСКАРИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

М-холиномиметики прямо стимулируют м-холинорецепторы. «Эталоном» таких веществ служит алкалоид мускарин, оказывающий избирательное действие в отношении м-холинорецепторов. Мускарин, содержащийся в мухоморах, может быть причиной острых отравлений. В качестве лекарственного средства не используется.

В медицинской практике из м-холиномиметиков наиболее широко применяют пилокарпин и ацеклидин.

Пилокарпин (*Pilocarpini hydrochloridum*) - алкалоид, выделенный из растений. Получен синтетически. Оказывает прямое м-холиномиметическое действие. Вызывает эффекты, подобные наблюдаемым при раздражении вегетативных холинергических нервов. Пилокарпин особенно сильно повышает секрецию желез. Суживает зрачок и снижает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации. В практической медицине пилокарпин обычно применяют местно в виде глазных капель для лечения глаукомы.

Ацеклидин (Aceclidinum) - синтетический м-холиномиметик. Применяют для местного и резорбтивного действия. Ацеклидин назначают при глаукоме (может вызывать некоторое раздражение

конъюнктивы), а также при атонии желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки.

При передозировке м-холиномиметиков в качестве физиологических антагонистов используют м-холиноблокаторы (атропин и атропиноподобные средства).

3.3.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ ИЛИ АТРОПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА)

М-холиноблокаторы - это вещества, блокирующие м-холинорецепторы. Типичный и наиболее хорошо изученный представитель данной группы - атропин. В связи с этим нередко м-холиноблокаторы называют атропиноподобными средствами. Основные эффекты м-холиноблокаторов связаны с блокадой периферических м-холинорецепторов мембран эффекторных клеток (у окончаний постганглионарных холинергических волокон) и м-холинорецепторов в ЦНС (если вещества проникают через гематоэнцефалический барьер).

Блокируя м-холинорецепторы, м-холиноблокаторы препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. М-холиноблокаторы уменьшают или устраняют эффекты раздражения холинергических (парасимпатических) нервов и действие веществ, обладающих м-холиномиметической активностью (ацетилхолина и его аналогов, антихолинэстеразных средств, а также мускариномиметических веществ).

М-холиноблокатором с высокой избирательностью действия является атропин (Atropini sulfas) - алкалоид, содержащийся в ряде растений. Получен синтетическим путем. У атропина особенно выражены спазмолитические свойства. Блокируя м-холинорецепторы, атропин устраняет стимулирующее влияние холинергических (парасимпатических) нервов на многие гладкомышечные органы. На фоне его действия снижается тонус мышц желудочно-кишечного тракта, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов, мочевого пузыря.

Атропин влияет и на тонус мышц глаза. Следствием блока м-холинорецепторов круговой мышцы радужки становится расширение зрачка (мидриаз). Отток жидкости из передней камеры глаза при этом затрудняется, и внутриглазное давление может повышаться (особенно при глаукоме). Блокада м-холинорецепторов ресничной мышцы приводит к ее расслаблению, в результате чего натяжение цинновой связки возрастает и кривизна хрусталика уменьшается.

Наступает паралич аккомодации, глаз устанавливается на дальнюю точку видения.

Влияние атропина на сердечно-сосудистую систему проявляется главным образом в отношении сердца. Возникает тахикардия, которая объясняется уменьшением холинергических влияний блуждающего нерва на сердце.

К важнейшим свойствам атропина относится подавление секреции желез. Секреция бронхиальных, носоглоточных, пищеварительных (особенно слюнных), потовых и слезных желез снижается. Это проявляется сухостью слизистой оболочки полости рта, кожи, изменением тембра голоса. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.

Атропин препятствует проявлению эффектов эндогенного ацетилхолина и антихолинэстеразных средств, связанных с возбуждением м-холинорецепторов ЦНС.

Атропин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, а также со слизистых оболочек. Атропин и его метаболиты выводятся в основном почками. Длительность резорбтивного действия атропина примерно 6 ч. При местном нанесении на слизистую оболочку глаза аккомодация нарушается на 3-4 дня, мидриаз сохраняется до 7 дней и более.

Атропин применяют в качестве спазмолитика при спазмах гладкомышечных органов (пищеварительного тракта, желчных протоков). Спастические явления, сопровождающиеся болями (колики), после приема атропина уменьшаются или исчезают. Атропин эффективен и при бронхоспазмах.

Способность атропина понижать секрецию желез используют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром панкреатите, для устранения гиперсаливации (при паркинсонизме, отравлении солями тяжелых металлов).

Широкое применение атропина для так называемой премедикации перед оперативными вмешательствами также связано с его способностью подавлять секрецию слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез. Кроме того, блокируя м-холинорецепторы сердца (так называемое ваголитическое действие), атропин предупреждает отрицательные рефлекторные влияния на сердце, в том числе его рефлекторную остановку (например, при использовании средств для ингаляционного наркоза, раздражающих верхние дыхательные пути).

В глазной практике мидриатический эффект атропина используют в диагностических целях (для исследования сетчатки, при подборе очков) и при лечении ряда заболеваний глаз (иридоциклит и др.).

Атропин показан при отравлениях м-холиномиметическими и антихолинэстеразными средствами.

Побочные эффекты атропина в основном являются результатом его м-холиноблокирующего действия. Чаще всего это сухость полости рта, нарушение аккомодации, тахикардия. Возможны повышение внутриглазного давления (атропин противопоказан при глаукоме), обстипация¹, нарушение мочеотделения.

Из лекарственных средств, содержащих атропин, используют также препараты красавки (белладонны), например экстракты красавки (густой и сухой).

К естественным атропиноподобным алкалоидам относится также скополамин (L-гиосцин; *Scopolamini hydrobromidum*). Скополамин содержится в ряде растений. Обладает выраженными м-холиноблокирующими свойствами. По влиянию на ЦНС скополамин существенно отличается от атропина. В терапевтических дозах скополамин обычно вызывает успокоение, сонливость и сон.

Применяется по тем же показаниям, что и атропин, в том числе для премедикации (обычно в сочетании с морфином), а также для профилактики морской и воздушной болезни (входит в состав таблеток «Аэрон»; *Tabulettae «Aeronum»*).

К группе алкалоидов, получаемых из растительного сырья, относится также платифиллин (*Platyphyllini hydrotartras*). По м-холиноблокирующей активности уступает атропину. Оказывает умеренное ганглиоблокирующее и прямое миотропное спазмолитическое (папавериноподобное) действия.

Платифиллин применяют главным образом в качестве спазмолитического средства при спазмах желудка, кишечника, желчных протоков и желчного пузыря, мочеточников. Его назначают также для снижения патологически повышенного тонуса мозговых и коронарных сосудов.

Ипратропия бромид (*Ipratropium bromide*) блокирует периферические м-холинорецепторы. Применяется ингаляционно для устранения бронхоспазма.

Перечисленные препараты относятся к неизбирательным м-холиноблокаторам. Вместе с тем синтезированы препараты, блокирующие преимущественно м₁-холинорецепторы (например, пирензепин - *Pirenzepinum*). Их применяют при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. главу 15.3).

¹ Запор (от лат. *obstipatio* - наполнение).

3.4. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Н-холинорецепторы имеют разнообразную локализацию. Они участвуют в передаче эфферентных импульсов в вегетативных ганглиях, мозговом веществе надпочечников, нервно-мышечных синапсах, в хеморецепции и генерации афферентных импульсов в каротидном клубочке, а также в межнейронной передаче возбуждения в ЦНС.

Вещества, стимулирующие н-холинорецепторы, называют н-холиномиметиками (никотиномиметиками), а блокирующие - н-холиноблокаторами (никотиноблокаторами).

3.4.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

К этой группе относятся алкалоиды никотин, лобелин и цитизин. Они оказывают двухфазное действие на н-холинорецепторы (возбуждение сменяется угнетающим эффектом).

Никотин - алкалоид листьев табака. Терапевтической ценности не представляет. В связи с широким распространением курения табака знание фармакодинамики и фармакокинетики никотина имеет значение в токсикологическом отношении.

Симптоматика хронического отравления никотином довольно разнообразна: воспалительные процессы слизистых оболочек дыхательных путей, гиперсаливация. Кислотность желудочного сока может снижаться. Моторика толстой кишки повышается. Повышается артериальное давление и нарушается ритм сердечных сокращений (экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия). Нередко никотин способствует развитию приступов стенокардии. Иногда снижает остроту зрения. Серьезные изменения претерпевают функции высших отделов ЦНС.

Курение табака наносит большой вред здоровью. Оно способствует развитию ишемической болезни сердца, рака легкого, хронического бронхита, эмфиземы легких и др. Преждевременная смертность и инвалидизация злостных курильщиков значительно выше, чем некурящих.

Из числа н-холиномиметиков в качестве лекарственных средств иногда используют лобелин и цитизин - стимуляторы дыхания рефлекторного действия.

Лобелин (*Lobelinum hydrochloridum*) - алкалоид растительного происхождения. Оказывает н-холиномиметическое действие на рецепторы каротидного клубочка и рефлекторно возбуждает центр дыхания (и ряд других центров продолговатого мозга).

Более выраженное возбуждение дыхания наблюдается при назначении цитизина - алкалоида, содержащегося в ряде растений. 0,15% раствор цитизина выпускают под названием «Цититон».

Оба препарата иногда применяют для стимуляции дыхания (если рефлекторная возбудимость центра дыхания сохранена). Вводят внутривенно. Их действие очень кратковременно.

Кроме того, оба алкалоида используют в качестве основных компонентов ряда препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин содержится в таблетках «Табекс», лобелин - в таблетках «Лобесил»).

3.4.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ И/ИЛИ СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

К этой группе относятся ганглиоблокирующие средства, блокаторы нервно-мышечных синапсов и некоторые центральные холиноблокаторы.

3.4.2.1. Средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы)

Ганглиоблокирующие средства блокируют симпатические и парасимпатические ганглии, а также н-холинорецепторы клеток мозгового вещества надпочечников и каротидного клубочка (рис. 3.2). К этой группе веществ относятся пентамин (*Pentaminum*), гигроний (*Hygronium*) и др.

При резорбтивном действии ганглиоблокаторов имеют значение следующие основные эффекты. В результате угнетения симпатических ганглиев расширяются кровеносные сосуды (артериальные и венозные), снижается артериальное и венозное давление. Расширение периферических сосудов (например, сосудов нижних конечностей) ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях. Нарушение передачи импульсов в парасимпатических ганглиях проявляется угнетением секреции слюнных желез, желез желудка, торможением моторики желудочно-кишечного тракта. Блокирующее влияние ганглиоблокаторов на вегетативные ганглии является причиной угнетения рефлекторных реакций на внутренние органы.

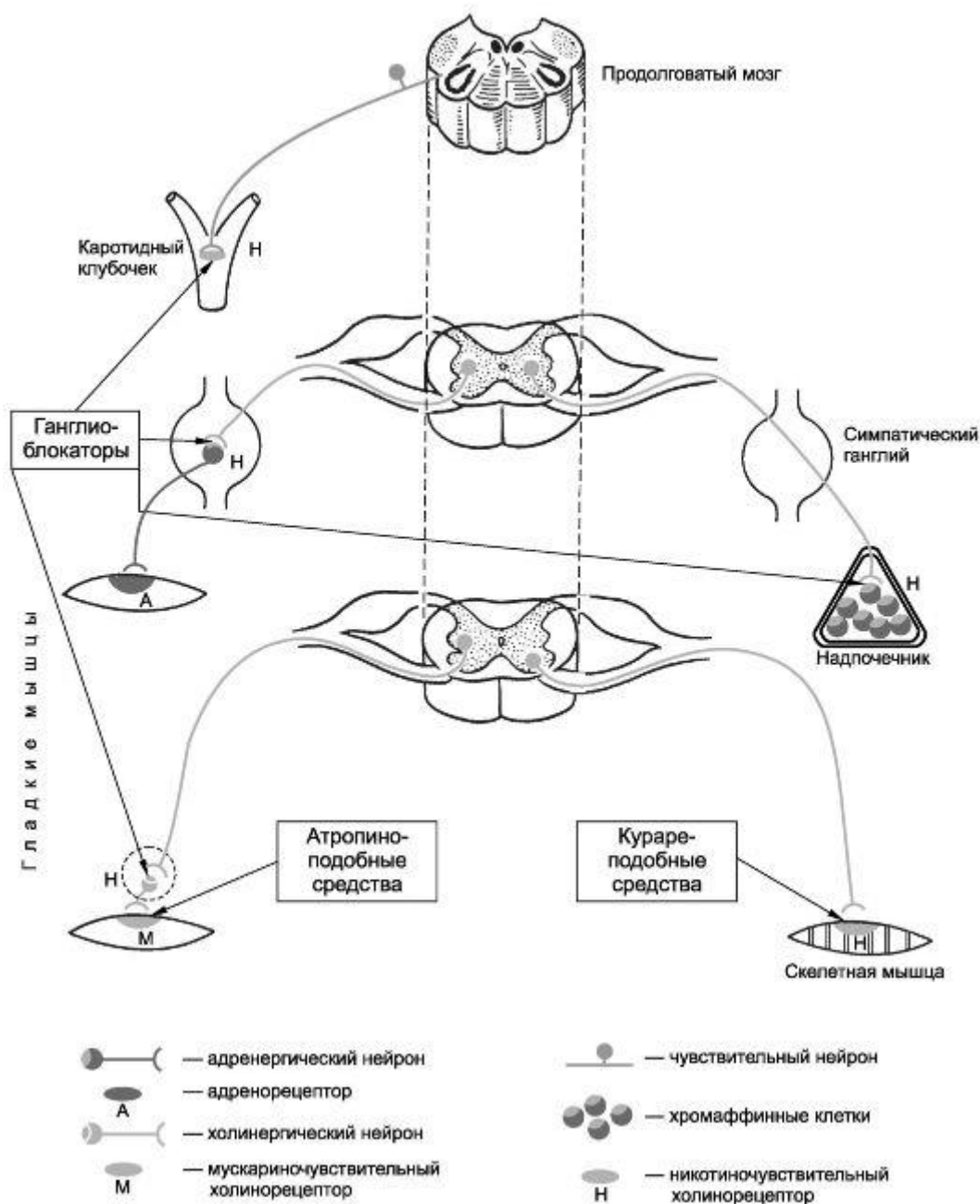


Рис. 3.2. Основная локализация действия холиноблокаторов. Приведены только постсинаптические рецепторы и н-холинорецепторы синокаротидной зоны

В настоящее время в практической медицине используют в основном ганглиоблокаторы, вызывающие кратковременный эффект (10-20 мин), например гигроний. Его обычно применяют для управляемой гипотензии. Вводят в вену капельно или дробно. После прекращения введения вещества артериальное давление быстро (через 10-15 мин) возвращается к исходному. В хирургии управляемая гипотензия благоприятствует выполнению операций на сердце и сосудах и улучшает кровоснабжение периферических тканей. Снижение артериального давления и уменьшение кровотечения из сосудов операционного поля облегчают проведение тиреоидэктомии, мастэктомии и др. Для нейрохирургов важно, что гипотензивный эффект этих веществ уменьшает возможность развития отека мозга.

Ганглиоблокаторы иногда используют при гипертонических кризах для быстрого снижения артериального давления.

3.4.2.2. Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, или миорелаксанты периферического действия¹)

Основным эффектом этой группы фармакологических средств является расслабление скелетных мышц в результате блокирующего влияния на нервно-мышечную передачу. Первоначально такие свойства были обнаружены у кураре, поэтому вещества этой группы называют курареподобными средствами.

Кураре представляет собой экстракт из ряда растений. Кураре содержит много различных алкалоидов, в первую очередь тубокурарин (соответствующий препарат получают из растительного сырья). Кроме того, существует ряд других курареподобных препаратов - синтетических, полусинтетических и получаемых из растений. Все они блокируют передачу возбуждения с двигательных нервов на скелетные мышцы.

Курареподобные средства угнетают нервно-мышечную передачу на уровне постсинаптической мембраны, взаимодействуя с н-холинорецепторами концевых пластинок. Однако нервномышечный блок, вызываемый разными курареподобными средствами, может иметь неодинаковый генез. На этом основана классификация курареподобных средств. По механизму действия их можно представить следующими основными группами.

¹ Миорелаксанты - вещества, расслабляющие мышцы (от греч. *mys* - мышцы и лат. *relaxatio* - ослабление). Наряду с миорелаксантами периферического действия существуют миорелаксанты центрального действия (см. анксиолитики).

1. *Антидеполяризующие (недеполяризующие) средства*: тубокурарина хлорид, панкурония бромид и другие.

2. *Деполяризующие средства*: дитилин.

Антидеполяризующие препараты блокируют н-холинорецепторы и препятствуют деполяризующему влиянию ацетилхолина.

Деполяризующие средства (например, дитилин) возбуждают н-холинорецепторы и вызывают стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны. Сначала деполяризация проявляется мышечными подергиваниями - фасцикуляциями (нервно-мышечная передача кратковременно облегчается). Через небольшой промежуток времени наступает миопаралитический эффект.

Курареподобные средства расслабляют мышцы в определенной последовательности. Большинство препаратов в первую очередь блокируют нервно-мышечные синапсы мышц лица и шеи, затем конечностей и туловища. Более устойчивы к действию веществ дыхательные мышцы. В последнюю очередь выключается диафрагма, что сопровождается остановкой дыхания.

По продолжительности миопаралитического действия курареподобные средства можно подразделить на препараты короткого действия (5-10 мин) - дитилин (*Ditilinum*) и длительного действия (примерно 40-60 мин) - тубокурарин (*Tubocurarinum chloridum*), панкурония бромид (*Pancuronii bromidum*) и другие.

Выбор антагонистов курареподобных средств основывается на механизме действия миорелаксантов. Для антидеполяризующих (конкурентных) средств активными антагонистами являются антихолинэстеразные вещества (прозерин, галантамин). Блокируя ацетилхолинэстеразу, антихолинэстеразные вещества значительно повышают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели. Это приводит к вытеснению курареподобных соединений, связанных с н-холинорецепторами, и восстановлению нервно-мышечной передачи.

Действие наиболее широко применяемого деполяризующего средства дитилина можно прекратить путем введения свежей цитратной крови, содержащей холинэстеразу плазмы, которая гидролизует дитилин. Антихолинэстеразные средства с этой целью использовать нельзя, так как они не только не устраняют блокирующий эффект деполяризующих курареподобных средств, но обычно усиливают и пролонгируют его.

Курареподобные препараты широко применяют при разнообразных хирургических вмешательствах. Вызывая расслабление скелетных мышц, они значительно облегчают проведение многих

операций на органах грудной и брюшной полостей, а также на верхних и нижних конечностях. Их используют при интубации трахеи, бронхоскопии, вправлении вывихов и

репозиции костных отломков. Кроме того, эти препараты иногда назначают при лечении столбняка, при электросудорожной терапии.

Следует учитывать, что курареподобные средства угнетают или полностью выключают дыхание. Их можно применять только при наличии антагонистов и всех условий для проведения искусственной вентиляции легких.

Контрольные вопросы по теме «Средства, влияющие на холинергические синапсы» (отметить правильные ответы)

I. *Локализация постсинаптических м-холинорецепторов:*

1. Клетки эффекторных органов в области окончаний холинергических волокон.
2. Нейроны ЦНС.
3. Каротидные клубочки.
4. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников.
5. Клетки скелетных мышц.

II. *Локализация н-холинорецепторов:*

1. Клетки эффекторных органов в области окончаний холинергических волокон.
2. Нейроны симпатических ганглиев.
3. Нейроны парасимпатических ганглиев.
4. Нейроны ЦНС.
5. Каротидные клубочки.
6. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников.
7. Клетки скелетных мышц.

III. *М-холиномиметические средства:*

1. Ацеклидин.
2. Галантамин.
3. Цититон.
4. Пилокарпин.

IV. *Показания к назначению м-холиномиметиков:*

1. Миастения.
2. Глаукома.
3. Почечная колика.
4. Атония кишечника.
5. Бронхоспазмы.
6. Атония мочевого пузыря.

V. *Вещества, которые прямо или опосредованно возбуждают м- и н-холинорецепторы:*

1. Карбахолин.
2. Пилокарпин.
3. Ацеклидин.
4. Прозерин.
5. Галантамин.
6. Армин.

VI. *Антихолинэстеразные средства:*

1. Карбахолин.
2. Пилокарпин.
3. Ацеклидин.
4. Прозерин.
5. Галантамин.
6. Армин.

VII. *При отравлениях ФОС применяют:*

1. М-холиномиметики.
2. М-холиноблокаторы.
3. Реактиваторы холинэстеразы.

VIII. *М-холиноблокаторы:*

1. Ипратропий.
2. Дитилин.
3. Гигроний.
4. Платифиллин.
5. Скополамин.
6. Атропин.

IX. М-холинблокаторы вызывают:

1. Сужение зрачков и снижение внутриглазного давления.
2. Расширение зрачков и повышение внутриглазного давления.
3. Спазм аккомодации.
4. Паралич аккомодации.
5. Тахикардию.
6. Брадикардию.
7. Усиление секреции бронхиальных и пищеварительных желез.
8. Снижение секреции бронхиальных и пищеварительных желез.
9. Повышение тонуса гладких мышц внутренних органов.
10. Снижение тонуса гладких мышц внутренних органов.

X. Показания к применению атропина:

1. Гипоацидный гастрит.
2. Гиперацидный гастрит.
3. Повышение артериального давления.
4. Бронхоспазмы.
5. Гиперсекреция слюнных желез.
6. Атония кишечника.
7. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
8. Кишечная и печеночная колики.
9. Для паралича аккомодации при подборе очков.
10. Для предупреждения рефлекторной брадикардии.

Правильные ответы:

I (1, 2).

II (2, 3, 4, 5, 6, 7).

III (1, 4).

IV (2, 4, 6).

V (1, 4, 5, 6).

VI (4, 5, 6).

VII (2, 3).

VIII (1, 4, 5, 6).

IX (2, 4, 5, 8, 10).

X (2, 4, 5, 7, 8, 9, 10).

ГЛАВА 4

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством норадреналина. В пределах периферической иннервации норадреналин принимает участие в передаче импульсов с адренергических волокон на эффекторные клетки (рис. 4.1).

Адренергические аксоны, подходя к эффектору, разветвляются на тонкую сеть волокон с варикозными утолщениями, выполняющими функцию нервных окончаний. Последние участвуют в образовании синаптических контактов с эффекторными клетками. В варикозных утолщениях находятся везикулы (пузырьки), содержащие медиатор норадреналин (см. рис. 4.1).

Биосинтез норадреналина осуществляется в адренергических нейронах из тирозина с участием ряда ферментов. В ответ на нервные импульсы происходят высвобождение норадреналина в синаптическую щель и его последующее взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны. Адренорецепторы неоднородны, выделяют два основных типа

адренорецепторов: α и β . В свою очередь, α -адренорецепторы представлены α_1 - и α_2 подтипами. α_1 -Адренорецепторы локализуются постсинаптически, α_2 -адренорецепторы - пресинаптически и вне синапсов. Физиологическая роль пресинаптических α_2 -адренорецепторов заключается в их участии в системе обратной

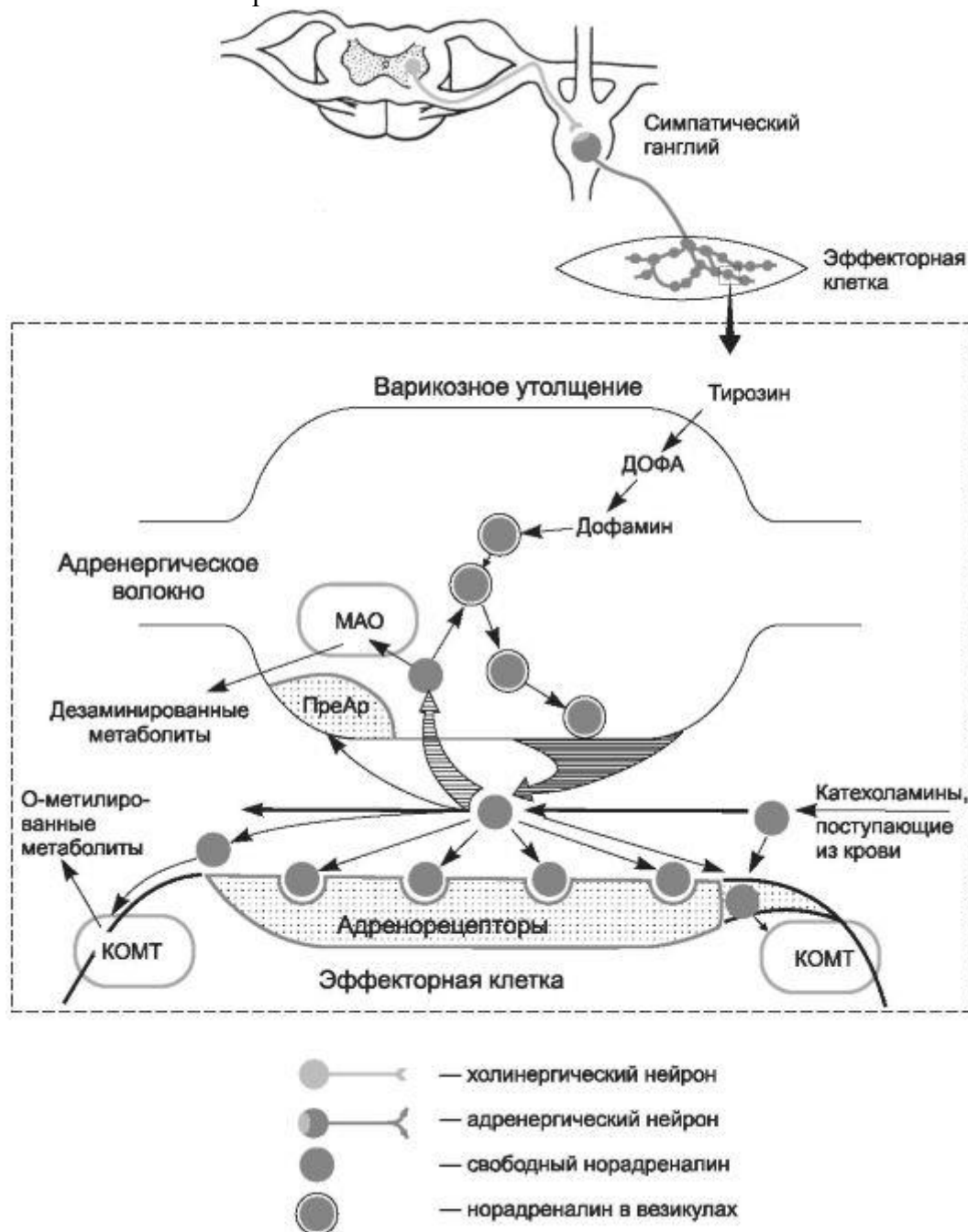


Рис. 4.1. Адренергический синапс:

MAO - моноаминоксидаза; КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза; ПреАр - пресинаптические адренорецепторы

отрицательной связи, регулирующей высвобождение норадреналина.

α_2 -Адренорецепторы расположены и на мембранах эффекторных клеток, вне синапсов. Предполагают, что в сосудах они локализуются в неиннервируемом (внутреннем) слое. Очевидно, они возбуждаются в основном циркулирующим в крови адреналином (α_1 -адренорецепторы активируются преимущественно медиатором норадреналином).

Среди постсинаптических и внесинаптических β -адренорецепторов выделяют β_1 -адренорецепторы (например, в сердце), β_2 -адренорецепторы (в бронхах, сосудах, матке) и β_3 -адренорецепторы (в жировой ткани).

Известны вещества (как агонисты, так и антагонисты), которые избирательно действуют на разные типы адренорецепторов.

Действие норадреналина на адренорецепторы кратковременно. Это объясняется главным образом быстрым захватом окончаниями адренергических волокон (так называемый обратный нейрональный захват) до 75-80% медиатора, находящегося в синаптической щели, и последующим его депонированием.

Катаболизм свободного норадреналина в адренергических окончаниях регулируется ферментом моноаминоксидазой (МАО), локализованной в основном в митохондриях и, очевидно, в мембранах везикул.

Метаболизм выделившегося из нервных окончаний норадреналина, а также циркулирующих катехоламинов осуществляется в основном цитоплазматическим ферментом эффекторных клеток - катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Небольшие количества медиатора подвергаются экстранейрональному захвату эффекторными клетками (гладкими мышцами и др.).

Таким образом, баланс норадреналина зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата, а также от ферментативных превращений.

Возможности фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервных импульсов довольно разнообразны.

Наиболее часто в медицинской практике используют вещества, влияющие на адренорецепторы. Вещества, стимулирующие адренорецепторы, называют адреномиметиками, а угнетающие - адреноблокаторами.

По преимущественной локализации действия основные средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, подразделяют на следующие группы.

I. Вещества, действующие непосредственно на адренорецепторы:

- а) адреномиметики прямого действия - норадреналин, адреналин, изадрин и др.;
- б) адреноблокаторы - фентоламин, празозин, анаприлин и др.

II. Вещества пресинаптического действия, влияющие на высвобождение и/или депонирование норадреналина:

- а) симпатомиметики - эфедрин;
- б) симпатолитики - резерпин.

По тропности адреномиметиков и адреноблокаторов в отношении α - и β -адренорецепторов их можно подразделить следующим образом.

I. Адреномиметические средства

1. Стимулирующие α - и β -адренорецепторы: адреналин, норадреналин.

2. Стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы: мезатон, нафтизин, галазолин.

3. Стимулирующие преимущественно β -адренорецепторы: изадрин, сальбутамол, добутамин.

II. Адреноблокирующие средства

1. Блокирующие α -адренорецепторы: фентоламин, празозин.

2. Блокирующие β -адренорецепторы: анаприлин, атенолол.

3. Блокирующие α - и β -адренорецепторы: лабеталол, карведилол.

4.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ)

4.1.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ

α - И β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α - И β -АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Наиболее типичный представитель этой группы - адреналин. Содержится в хромаффинных клетках, в основном в мозговом веществе надпочечников. В медицинской практике применяют соли L-адреналина (*Adrenalinum hydrochloridum*). Получают адреналин синтетическим путем или выделяют из надпочечников убойного скота.

Адреналин оказывает прямое стимулирующее влияние на α - и β -адренорецепторы (рис. 4.2). Все эффекты, которые отмечены в табл. 4.1, наблюдаются при введении адреналина.

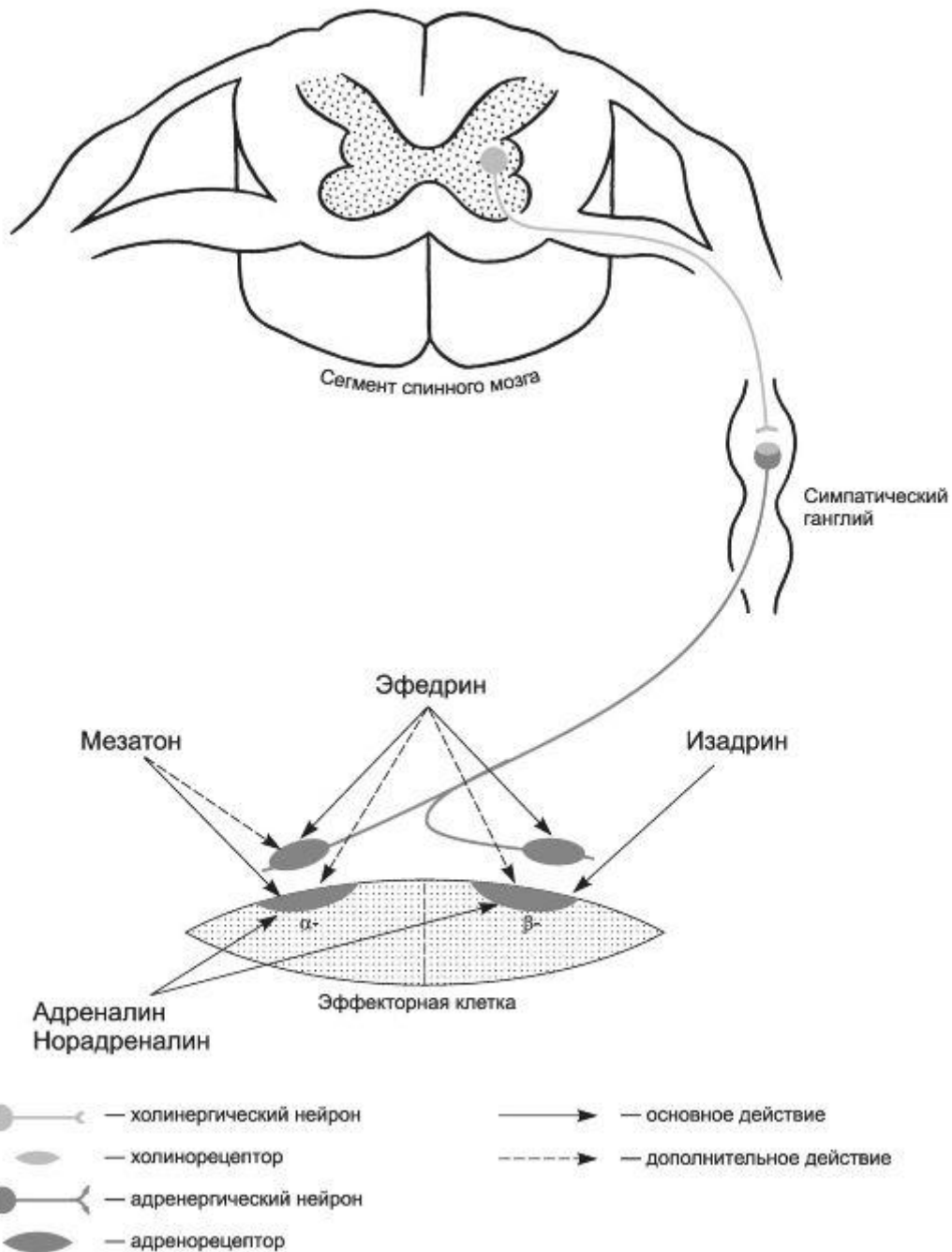


Рис. 4.2. Основная направленность действия адреномиметиков на постсинаптические адренорецепторы.

Действие на варикозные утолщения имеет в виду симпатомиметическую активность веществ

Таблица 4.1. Основные эффекты, связанные со стимуляцией постсинаптических и внесинаптических α - и β -адренорецепторов

α -Адренорецепторы	β -Адренорецепторы
Сужение сосудов (особенно сосудов кожи, почек, кишечника, коронарных сосудов и др.)	Расширение сосудов (особенно сосудов скелетных мышц, печени, коронарных сосудов и др.)
Сокращение радиальной мышцы радужки (мидриаз)	Увеличение частоты и силы сердечных сокращений
Снижение моторики и тонуса кишечника	Снижение тонуса мышц бронхов
Сокращение сфинктеров желудочно-кишечного тракта	Снижение моторики и тонуса кишечника
Сокращение капсулы селезенки	Снижение тонуса миометрия
Сокращение миометрия	Гликогенолиз
	Липолиз

Особенно выражено влияние адреналина на сердечно-сосудистую систему и в первую очередь на артериальное давление, которое он повышает. Стимулируя β -адренорецепторы сердца, адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и в связи с этим повышается ударный и минутный объем сердца. При этом увеличивается потребление миокардом кислорода. Систолическое артериальное давление повышается. Прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией, что связано с более длительным возбуждением β_2 -адренорецепторов сосудов.

Адреналин расширяет зрачки (в результате сокращения радиальной мышцы радужки глаза - *m. dilatator pupillae*, в которой находятся α -адренорецепторы) и снижает внутриглазное давление (уменьшается продукция внутриглазной жидкости).

Адреналин оказывает выраженное влияние на гладкие мышцы внутренних органов. Стимулируя β -адренорецепторы бронхов, он расслабляет их гладкие мышцы и устраняет бронхоспазм. Тонус и моторика желудочно-кишечного тракта под влиянием адреналина снижаются (в результате возбуждения α - и β -адренорецепторов), сфинктеры тонизируются (стимулируются α -адренорецепторы).

Секрецию слюнных желез адреналин увеличивает (выделяется густая вязкая слюна).

Адреналин стимулирует гликогенолиз (возникает гипергликемия) и липолиз (увеличение в плазме крови содержания свободных жирных кислот за счет жировых депо).

При воздействии адреналина на ЦНС преобладают эффекты возбуждения, выраженные в небольшой степени. Так, при применении адреналина могут возникнуть беспокойство, тремор и др. .

При введении внутрь адреналин разрушается в желудочнокишечном тракте и печени. В связи с этим адреналин вводят парентерально (подкожно, внутримышечно, а иногда и внутривенно) и местно. Адреналин действует кратковременно (при внутривенном введении примерно 5 мин, при подкожном - до 30 мин).

Адреналин применяют при анафилактическом шоке и некоторых других аллергических реакциях немедленного типа. Он эффективен также как бронхолитик для купирования приступов бронхиальной астмы, при гипогликемической коме, вызванной противодиабетическими средствами (инсулином и др.). Иногда его назначают в качестве прессорного вещества (для этих целей чаще используют норадреналин и мезатон). Адреналин добавляют в растворы местных анестетиков. Сужение сосудов в области введения адреналина усиливает анестезию и уменьшает резорбтивное и возможное токсическое действие местных анестетиков. Адреналин можно использовать для устранения атриовентрикулярного блока, а также в случае остановки сердца (вводят интракардиально). Он находит применение в офтальмологии для расширения зрачка и при открытоугольной форме глаукомы.

Представителем группы веществ, возбуждающих α - и β -адренорецепторы, является также L-норадреналин. Он содержится в адренергических нейронах, выполняет функцию медиатора, а также выделяется мозговым веществом надпочечников (до 15%).

Норадреналин (Noradrenalinum hydrochloricum) прямо стимулирует α -адренорецепторы, а также β_1 -адренорецепторы и незначительно - β_2 -адренорецепторы.

Основным эффектом норадреналина является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение артериального давления, связанное с его влиянием на α -адренорецепторы сосудов и повышением периферического сосудистого сопротивления.

Сердечные сокращения при введении норадреналина урежаются. Синусная брадикардия возникает в результате рефлекторных влияний с механорецепторов сосудов, связанных с быстро наступающей гипертензией. Эфферентными путями рефлекса являются блуждающие нервы. Рефлекторные механизмы в значительной степени нивелируют стимулирующее влияние норадреналина на β_1 -адренорецепторы сердца.

На гладкие мышцы внутренних органов, обмен веществ и ЦНС норадреналин оказывает однонаправленное с адреналином влияние, но по выраженности существенно уступает адреналину.

При введении внутрь норадреналин разрушается (в желудочнокишечном тракте и печени), при подкожном введении вызывает спазм сосудов на месте инъекции, поэтому плохо всасывается и может вызвать некроз ткани. Норадреналин в основном вводят внутривенно (капельно).

Норадреналин применяют при многих состояниях, сопровождающихся острым снижением артериального давления (травмы, хирургические вмешательства).

4.1.2. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α -АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Преимущественное действие на α_1 -адренорецепторы оказывает мезатон (Mesatonum).

В основном он влияет на сердечно-сосудистую систему. Повышает артериальное давление, вызывает рефлекторную брадикардию. Непосредственно на сердце практически не действует. Незначительно стимулирует ЦНС. Мезатон более стоек, чем норадреналин, эффективен при приеме внутрь.

Мезатон используют в качестве прессорного средства. Кроме того, его назначают местно при ринитах. Возможно сочетание с местными анестетиками. Мезатон показан также при лечении открытоугольной формы глаукомы.

α_2 -Адреномиметик нафтизин (Naphthyzinum) по сравнению с норадреналином дает более длительный сосудосуживающий эффект. На ЦНС оказывает угнетающее влияние. Аналогичен нафтизину галазолин (Galazolinum). Оба препарата применяют местно при ринитах.

4.1.3. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (β -АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Один из представителей β -адреномиметиков - изадрин (Izadrinum). Он возбуждает β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Основные эффекты связаны с влиянием на сердце и гладкие мышцы. Стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, изадрин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, облегчает атриовентрикулярную проводимость, повышает автоматизм сердца. Систолическое давление на фоне его действия повышается. Вместе с тем препарат возбуждает β_2 -адренорецепторы сосудов (особенно сосудов скелетных мышц) и вызывает их расширение. В результате диастолическое и среднее артериальное давление снижается.

Изадрин эффективно снижает тонус бронхов (при ингаляции вызывает быстрый бронхолитический эффект, сохраняющийся до 1 ч), тонус мышц желудочно-кишечного тракта, а также расслабляет другие гладкие мышцы, имеющие β_2 -адренорецепторы.

Изадрин стимулирует ЦНС. На обмен веществ действует аналогично адреналину, но гипергликемия выражена меньше.

Изадрин применяют при бронхоспазмах (вводят главным образом ингаляционно в виде аэрозолей), а также при атриовентрикулярном блоке (сублингвально).

Нежелательные эффекты: тахикардия, иногда сердечные аритмии, тремор, головная боль.

Ряд побочных эффектов (особенно тахикардия), возникающих при использовании изадрина при бронхиальной астме и связанных с β_1 -адреномиметическим действием, привел к тому, что были синтезированы препараты с преимущественным влиянием на β_2 -адренорецепторы. К ним относятся салбутамол (Salbutamol), фенотерол (Fenoterolum) и др. Они отличаются от изадрина маловыраженным влиянием на β_1 -адренорецепторы сердца. Кроме того, они эффективны при приеме внутрь и их действие дольше, чем действие изадрина. Указанные препараты применяют в качестве бронхолитических средств (ингаляционно, внутрь, парентерально), а также для снижения сократительной активности миомеритрии.

Имеются вещества, избирательно стимулирующие β_1 -адренорецепторы. К ним относится добутамин (Dobutaminum). Основной эффект - выраженное положительное инотропное действие. Применяют в качестве кардиотонического средства.

4.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы, препятствуя действию на них медиатора норадреналина, а также адреномиметических веществ.

4.2.1. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

К синтетическим препаратам, блокирующим α_1 - и α_2 -адренорецепторы, относятся фентоламин, тропafen и др.

Фентоламин (Phentolamini hydrochloridum) оказывает выраженное, но кратковременное α -адреноблокирующее действие. Артериальное давление фентоламин снижает, что обусловлено его α -адреноблокирующим и миотропным спазмолитическим свойствами.

Тропафен (Troparphenum) сочетает в себе достаточно высокую α -адреноблокирующую активность и некоторые атропиноподобные свойства, в связи с чем вызывает снижение артериального давления и тахикардию.

В медицинской практике препараты, блокирующие α_1 - и α_2 -адренорецепторы, используют сравнительно редко. Наиболее важным эффектом α -адреноблокаторов является расширение периферических сосудов. С ним связано применение этих препаратов при различных нарушениях периферического кровообращения. Закономерно назначение α -адреноблокаторов при феохромоцитоме¹.

К препаратам с преимущественным влиянием на постсинаптические α_1 -адренорецепторы относится празозин (Prazosinum). По α_1 -адреноблокирующей активности он превосходит фентоламин примерно в 10 раз. Основной эффект празозина - снижение артериального давления. Этот эффект обусловлен снижением тонуса артериальных и в меньшей степени венозных сосудов, уменьшением венозного возврата и работы сердца. Частота сердечных сокращений изменяется мало (возможна небольшая тахикардия).

Празозин применяют в качестве антигипертензивного средства, назначают обычно внутрь.

α_1 -Адреноблокаторы используют также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

4.2.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Из β -адреноблокаторов широко применяется анаприлин (Anaprilinum). Он блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы (сердца и сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта и др.).

Блокируя β -адренорецепторы сердца, анаприлин вызывает брадикардию и уменьшает силу сердечных сокращений, в связи с чем сердечный выброс снижается. Угнетает атриовентрикулярную проводимость, снижает автоматизм миокарда. Артериальное давление под влиянием анаприлина снижается, особенно при длительном вве-

¹ Феохромоцитомы (опухоль мозгового вещества надпочечника) продуцирует большие количества адреналина, что ведет к значительному повышению артериального давления.

дении. Анаприлин повышает тонус бронхов и может провоцировать бронхоспазм (результат блока β_2 -адренорецепторов бронхов).

Анаприлин практически полностью всасывается из желудочнокишечного тракта.

Применяют анаприлин при лечении стенокардии (блок β -адренорецепторов сердца приводит к уменьшению работы сердца, что снижает его потребность в кислороде),

гипертонической болезни (длительное введение препарата сопровождается постепенным и стойким снижением артериального давления). Анаприлин показан при суправентрикулярных аритмиях, например при мерцательной аритмии предсердий (в результате угнетения β -адренорецепторов сердца анаприлин снижает автоматизм и замедляет проведение возбуждения от предсердий к желудочкам). Анаприлин используют для устранения тахикардии различной этиологии (при митральном стенозе, тиреотоксикозе), а также аритмии, вызванной адреномиметиками или гликозидами наперстянки. Анаприлин применяют и при глаукоме.

Синтезированы соединения, блокирующие преимущественно β_1 -адренорецепторы. Одно из них - атенолол (Atenololum). На β_2 -адренорецепторы бронхов, сосудов влияет незначительно. Атенолол назначают внутрь при артериальной гипертензии, сердечных аритмиях, стенокардии.

Преимущественно на β_1 -адренорецепторы действует также талинолол (Talinololum).

4.2.3. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ α - И β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (α - И β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

Оба типа адренорецепторов (β_1 , β_2 , α_1) блокирует лабеталол (Labetalol). Снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Лабеталол хорошо всасывается при приеме внутрь, однако значительная часть его разрушается при первом прохождении через печень. К этой же группе относится карведилол (Carvedilol).

4.3. СРЕДСТВА ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

4.3.1. СИМПАТОМИМЕТИКИ (АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ)

К симпатомиметикам (адреномиметикам непрямого действия), опосредованно стимулирующим α - и β -адренорецепторы, относится эфедрин (Ephedrini hydrochloridum) - алкалоид, содержащийся в ряде растений.

Механизм действия эфедрина следующий. Во-первых, действуя пресинаптически на варикозные утолщения, он способствует высвобождению медиатора норадреналина. Во-вторых, он слабо стимулирует непосредственно адренорецепторы.

По основным эффектам эфедрин аналогичен адреналину. Он стимулирует деятельность сердца, повышает артериальное давление, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию. От адреналина эфедрин отличается постепенно развивающимся и более длительным (по влиянию на артериальное давление - в 7-10 раз) действием. По активности эфедрин значительно уступает адреналину.

Выражено стимулирующее влияние эфедрина на ЦНС.

Эфедрин эффективен при приеме внутрь, устойчив к действию МАО.

Эфедрин применяют чаще всего в качестве бронхолитика, иногда для повышения артериального давления. Эфедрин эффективен при рините (местное сужение сосудов уменьшает секрецию желез слизистой оболочки полости носа). Его можно назначать при атриовентрикулярном блоке, иногда он применяется в офтальмологии для расширения зрачка. Стимулирующее влияние эфедрина на ЦНС можно использовать при нарколепсии.

4.3.2. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ С АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ (СИМПАТОЛИТИКИ)

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, т.е. действуют пресинаптически; на адренорецепторы не влияют.

Воздействуя на варикозные утолщения адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество медиатора норадреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы.

Выраженными симпатолитическими свойствами обладает резерпин (Reserpinum). Он уменьшает содержание норадреналина в сердце, сосудах, мозговом веществе надпочечников и других органах. Снижение уровня катехоламинов и серотонина отмечается и в ЦНС. Наибольшее практическое значение имеет гипотензивный эффект резерпина, обусловленный

его периферическим (симпатолитическим) действием. Артериальное давление при введении резерпина снижается постепенно (максимальный эффект наблюдается через несколько дней).

Резерпин применяют главным образом для снижения повышенного артериального давления.

Контрольные вопросы по теме «Средства, влияющие на адренергические синапсы» (отметить правильные ответы)

I. *Локализация постсинаптических адренорецепторов:*

1. Клетки эффекторных органов в области окончаний адренергических волокон.
2. Нейроны симпатических ганглиев.
3. Нейроны парасимпатических ганглиев.
4. Нейроны ЦНС.
5. Каротидные клубочки.
6. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников.
7. Клетки скелетных мышц.

II. *Эффекты, связанные с возбуждением постсинаптических α -адренорецепторов:*

1. Сужение кровеносных сосудов.
2. Расширение кровеносных сосудов.
3. Сужение зрачков.
4. Расширение зрачков.
5. Расслабление мышц бронхов.
6. Ослабление сокращений сердца.

III. *Эффекты, связанные с возбуждением β_1 -адренорецепторов:*

1. Усиление сокращений сердца.
2. Ослабление сокращений сердца.
3. Тахикардия.
4. Брадикардия.
5. Сужение кровеносных сосудов.
6. Облегчение атриовентрикулярной проводимости.
7. Повышение автоматизма сердца.

IV. *Эффекты, связанные с возбуждением β_2 -адренорецепторов:*

1. Спазм бронхов.
2. Расслабление мышц бронхов.
3. Повышение сократительной активности миометрии.
4. Снижение сократительной активности миометрии.

V. *Преимущественно α -адренорецепторы возбуждают:*

1. Адреналин.
2. Норадреналин.
3. Нафтизин.
4. Эфедрин.
5. Мезатон.
6. Изадрин.
7. Сальбутамол.

VI. *Механизм действия изадрина:*

1. Возбуждение α - и β -адренорецепторов.
2. Блокада α - и β -адренорецепторов.
3. Преимущественное возбуждение β_1 -адренорецепторов.
4. Преимущественное возбуждение β_2 -адренорецепторов.
5. Возбуждение β_1 - и β_2 -адренорецепторов.
6. Блокада β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

VII. *Механизм действия сальбутамола:*

1. Возбуждение α - и β -адренорецепторов.
2. Блокада α - и β -адренорецепторов.

3. Преимущественное возбуждение β_1 -адренорецепторов.
4. Преимущественное возбуждение β_2 -адренорецепторов.
5. Возбуждение β_1 - и β_2 -адренорецепторов.
6. Блокада β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

VIII. Показания к применению веществ, возбуждающих β -адренорецепторы:

1. Артериальная гипотензия.
2. Бронхиальная астма.
3. Сердечные аритмии (пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия).
4. Блокада атриовентрикулярной проводимости.

IX. Адреналин применяют:

1. При атонии кишечника.
2. При гипертонической болезни.
3. При анафилактическом шоке.
4. При бронхиальной астме.
5. При облитерирующем эндартериите.
6. При остановке сердца.
7. При гипогликемии.
8. При гипергликемии.
9. В сочетании с местными анестетиками.

X. Для повышения артериального давления применяют:

1. Анаприлин.
2. Мезатон.
3. Норадреналин.
4. Октадин.
5. Адреналин.
6. Эфедрин.
7. Сальбутамол.

XI. При бронхиальной астме применяют:

1. Анаприлин.
2. Эфедрин.
3. Норадреналин.
4. Изадрин.
5. Нафтизин.
6. Сальбутамол.
7. Фенотерол.

XII. Местно при ринитах применяют:

1. Норадреналин.
2. Анаприлин.
3. Нафтизин.
4. Эфедрин.
5. Изадрин.
6. Сальбутамол.

XIII. Механизм действия анаприлина:

1. Преимущественная блокада β_1 -адренорецепторов.
2. Преимущественная блокада β_2 -адренорецепторов.
3. Блокада β_1 - и β_2 -адренорецепторов.
4. Блокада α - и β -адренорецепторов.

XIV. Механизм действия атенолола:

1. Преимущественная блокада β_1 -адренорецепторов.
2. Преимущественная блокада β_2 -адренорецепторов.
3. Блокада β_1 - и β_2 -адренорецепторов.
4. Блокада α - и β -адренорецепторов.

XV. Показания к применению β -адреноблокаторов:

1. Артериальная гипотензия.
2. Гипертоническая болезнь.
3. Стенокардия.
4. Нарушение атриовентрикулярной проводимости.
5. Бронхиальная астма.
6. Сердечные аритмии (пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия).

XVI. Принцип действия симпатолитиков:

1. Блокада адренорецепторов.
2. Блокада передачи возбуждения на уровне окончаний адренергических волокон.

Правильные ответы:

I (1, 4).

II (1, 4).

III (1, 3, 6, 7).

IV (2, 4).

V (3, 5).

VI (5).

VII (4).

VIII (2, 4).

IX (3, 4, 6, 7, 9).

X (2, 3, 5, 6).

XI (2, 4, 6, 7).

XII (3, 4).

XIII (3).

XIV (1).

XV (2, 3, 6).

XVI (2).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Управлять многими функциями ЦНС можно с помощью значительного количества веществ. К ним относятся разнообразные химические соединения, влияющие на психическое состояние и эмоции, уменьшающие восприятие болевых ощущений, способствующие развитию сна, вызывающие наркоз, и др.

Основа действия большинства нейротропных средств на ЦНС состоит в их способности изменять процесс межнейронной (синаптической) передачи возбуждения. В зависимости от направленности возникающих при этом эффектов различают угнетающие и стимулирующие вещества.

В свою очередь, вещества каждой из этих групп можно подразделить на вещества общего и избирательного действия.

Вещества общего действия не оказывают избирательного влияния на те или иные центры или функции. Они вмешиваются в деятельность ЦНС практически на всех ее уровнях. Типичный пример подобных веществ - средства для наркоза. Они угнетают передачу возбуждения в центральных звеньях рефлексов, замыкающихся в головном, спинном и продолговатом мозгу. Это приводит к выключению сознания, подавлению чувствительности и большинства рефлексов.

Вещества так называемого избирательного действия влияют преимущественно на определенные центры или на функциональные системы, не нарушая деятельности ЦНС в целом. К таким препаратам относятся болеутоляющие средства (группа морфина), противопаркинсонические препараты, анксиолитики и др. Указанным группам веществ свойственна разная избирательность действия на определенные центры и функции ЦНС.

Нейротропные средства могут влиять на различные этапы синаптической передачи (в возбуждающих и тормозных синапсах).

В основе избирательности действия большинства нейротропных веществ лежит специфическое взаимодействие с определенными системами медиаторов/модуляторов. Чаще всего они выступают в роли агонистов или антагонистов рецепторов тех или иных типов. Кроме того, ряд препаратов действуют опосредованно, влияя на метаболизм, высвобождение и захват медиаторов.

В регуляции ЦНС участвуют многие медиаторные и модуляторные системы. К числу таких систем относятся адренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая, холинергическая, ГАМКергическая, система возбуждающих аминокислот (глутамата и др.), пептидергическая, пуринергическая, гистаминергическая, нитроксидергическая и др. Эти нейромедиаторные/нейромодуляторные системы и являются важнейшей «мишенью» для воздействия фармакологических веществ.

ГЛАВА 5

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Вещества этой группы вызывают хирургический наркоз. Это состояние характеризуется обратимым угнетением ЦНС с исключением сознания, подавлением чувствительности (в первую очередь болевой) и рефлекторных реакций, снижением тонуса скелетных мышц.

Средства для наркоза угнетают межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС. При этом нарушается передача афферентных импульсов, изменяются корковоподкорковые взаимоотношения, функция промежуточного, среднего, спинного мозга и т.д. Возникающая функциональная дезинтеграция ЦНС, связанная с нарушением синаптической передачи, и обуславливает развитие наркоза.

Синаптические образования разных уровней ЦНС и различной морфофункциональной организации неодинаково чувствительны к средствам для наркоза. Этим объясняется стадийность действия средств для наркоза.

Выделяют следующие стадии наркоза:

I - стадия анальгезии¹ ;

II - стадия возбуждения;

III - стадия хирургического наркоза:

1-й уровень - поверхностный наркоз; 2-й уровень (III₂) - легкий наркоз; 3-й уровень (III₃) - глубокий наркоз; 4-й уровень (III₄) - сверхглубокий наркоз;

IV - агональная стадия (угнетение центров продолговатого мозга).

¹ Анальгезия - утрата болевой чувствительности (от греч. an - отрицание, algos - боль).

Приведенная последовательность стадий наркоза справедлива лишь в качестве общей схемы, так как стадия возбуждения при применении ряда препаратов может практически отсутствовать, варьирует выраженность стадии анальгезии и т.д.

С точки зрения практического применения средства для наркоза подразделяют на следующие группы.

I. Средства для ингаляционного наркоза: *жидкие летучие вещества*:

фторотан, эфир для наркоза. *Газообразные вещества*: азота закись.

II. Средства для неингаляционного наркоза: пропанидид, пропофол, тиопентал-натрий.

К средствам для наркоза предъявляют определенные требования. Наркоз должен наступать быстро и по возможности без стадии возбуждения. Необходимы достаточная глубина наркоза, обеспечивающая оптимальные условия операции, хорошая управляемость глубиной наркоза. Желательно, чтобы выход из наркоза был быстрым, без последствий, что облегчает посленаркозный период.

Существенной характеристикой является наркотическая широта - диапазон между концентрацией, в которой препарат вызывает наркоз, и его минимальной токсической концентрацией, при которой наступает угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга. Естественно, что чем больше наркотическая широта, тем безопаснее препарат. Побочные эффекты должны отсутствовать или быть минимальными.

Желательно, чтобы применение средств для наркоза технически было достаточно простым. Одно из требований заключается в безопасности препаратов в пожарном отношении: они не должны гореть и взрываться. В настоящее время это требует особого внимания, так как в операционных много разнообразной аппаратуры, малейшая неисправность которой может стать причиной воспламенения горючих средств для наркоза.

5.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Для ингаляционного наркоза применяют летучие жидкости (фторотан, эфир для наркоза и др.), легко переходящие в парообразное состояние, а также газообразные вещества (азота закись, циклопропан). Обычно используют специальные наркозные аппараты, позволяющие создавать во вдыхаемом воздухе необходимую концентрацию веществ.

5.1.1. ЖИДКИЕ ЛЕТУЧИЕ ВЕЩЕСТВА

К этой группе относятся фторотан, эфир для наркоза и др.

Относительно широкое распространение в анестезиологии получил фторотан (Phthorothanum). Фторотан имеет высокую наркотическую активность (в 3-4 раза превосходит эфир). Наркоз наступает быстро (через 3-5 мин), с очень короткой стадией возбуждения. Наркоз фторотаном легко управляем. Больной просыпается через 5-10 мин после прекращения вдыхания препарата. Наркотическая широта фторотана значительная (аналогична таковой эфира). Наркоз сопровождается вполне удовлетворительным мышечным расслаблением.

Фторотан в отличие от эфира в пожарном отношении безопасен.

К фторсодержащим алифатическим соединениям относятся также энфлуран (Enfluranum) и другие препараты. Они несколько отличаются от фторотана по фармакокинетике и побочным эффектам.

Эфир для наркоза (Aether pro narcosi) обладает выраженной наркотической активностью, достаточной наркотической широтой, относительно низкой токсичностью. Эфирный наркоз довольно легко управляем, но не настолько хорошо, как наркоз, вызываемый газообразными средствами для наркоза или фторотаном.

При использовании эфира отчетливо выражены стадии наркоза, в том числе стадия возбуждения (см. выше).

Опасен в пожарном отношении. Применяется редко.

5.1.2. ГАЗООБРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА

К этой группе относятся азота закись, циклопропан и др. Наибольшее распространение в медицинской практике получила азота закись.

Азота закись (Nitrogenium oxydulatum) побочных эффектов в течение операции в используемых концентрациях не дает. Не обладает раздражающими свойствами. Отрицательного влияния на паренхиматозные органы не оказывает. Основной недостаток - низкая наркотическая активность. Азота закись вызывает наркоз лишь в концентрации 94-95% во вдыхаемом воздухе. Использовать такие концентрации невозможно, так как при этом наступает резкая гипоксия. В связи с этим в анестезиологии обычно применяют смесь 80% азота закиси и 20% кислорода. При этом выражена анальгезия, но не достигается необходимая глубина наркоза и нет достаточной релаксации скелетной мускулатуры. В лучшем случае эффект достигает начального уровня стадии хирургического наркоза. В связи с этим азота закись обычно сочетают с другими более активными препаратами (например, с фторотаном). Для релаксации скелетных мышц азота закись нередко комбинируют с курареподобными веществами. Прекращение ингаляции азота закиси приводит к быстрому пробуждению без явлений последствия.

Применяют азота закись не только для ингаляционного наркоза при хирургических вмешательствах, но и при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся сильными болями. В этом случае препарат используют в течение нескольких часов.

Азота закись сама не воспламеняется, но горение поддерживает.

5.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Средства для неингаляционного наркоза обычно применяют парентерально. Наибольшее распространение получило их внутривенное введение. По продолжительности действия выделяют препараты для внутривенного наркоза:

1) *кратковременного действия* (продолжительность наркоза до 15 мин) - пропанидид, пропофол;

2) *средней продолжительности действия* (продолжительность наркоза 20-30 мин) - тиопентал-натрий.

Пропанидид (Propanidid) отличается очень быстрым наступлением наркоза (через 30-40 с) без стадии возбуждения. Стадия хирургического наркоза продолжается примерно 3 мин, еще через 2-3 мин сознание восстанавливается. Нередко пропанидид называют средством для неингаляционного наркоза ультракороткого действия. Кратковременность действия пропанидида объясняется его быстрым гидролизом холинэстеразой плазмы крови. Пропанидид используют для вводного наркоза и выполнения кратковременных операций. Он особенно удобен для амбулаторной практики, так как через 20-30 мин полностью восстанавливаются психомоторные функции.

Пропофол (Propofol) действует быстро и непродолжительно (до 10-15 мин). Стадия возбуждения минимальная; возможно короткое апноэ. Выход из наркоза быстрый. Вводят его внутривенно.

Более продолжительный наркоз вызывает тиопентал-натрий (Thiopentalum-natrium). При внутривенном введении он вызывает наркоз примерно через 1 мин без стадии возбуждения. Продолжительность наркоза 20-30 мин. Тиопентал-натрий применяют для вводного наркоза или при кратковременных оперативных вмешательствах.

5.3. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

В современной анестезиологии крайне редко ограничиваются введением одного средства для наркоза. Обычно сочетают 2 или

3 препарата, комбинируя средства для ингаляционного наркоза с ингаляционно или неингаляционно вводимыми препаратами.

Такие комбинации устраняют стадию возбуждения и обеспечивают быстрое введение в наркоз. Так, например, часто начинают с внутривенного введения тиопентал-натрия, обеспечивающего быстрое развитие наркоза без стадии возбуждения. Особенно показано сочетание со средствами для неингаляционного наркоза препаратов с выраженной стадией возбуждения (например, эфира).

В настоящее время часто используют комбинацию барбитурата или другого быстродействующего препарата для неингаляционного наркоза с фторотаном (или энфлураном) и азота закисью.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА»

(отметить правильные ответы)

I. *Основные признаки стадии хирургического наркоза:*

1. Сознание сохранено.
2. Сознание выключено.
3. Болевая чувствительность сохранена.
4. Болевая чувствительность подавлена.
5. Тонус скелетной мускулатуры сохранен.
6. Тонус скелетной мускулатуры снижен.
7. Спинно-мозговые рефлексy сохранены.
8. Спинно-мозговые рефлексy угнетены.

II. *Средства, применяемые для ингаляционного наркоза:*

1. Эфир для наркоза.
2. Тиопентал-натрий.
3. Пропофол.
4. Азота закись.

5. Пропанидид.
 6. Фторотан.
- III. Средства для неингаляционного наркоза:

1. Тиопентал-натрий.
2. Азота закись.
3. Пропофол.
4. Фторотан.
5. Эфир для наркоза.
6. Пропанидид.

IV. Газообразное средство для наркоза:

1. Эфир для наркоза.
2. Фторотан.
3. Азота закись.
4. Тиопентал-натрий.

V. Основной недостаток азота закиси:

1. Выраженная стадия возбуждения.
2. Длительное последствие.
3. Низкая наркотическая активность.
4. Плохая управляемость глубиной наркоза.

VI. Огнеопасное средство для ингаляционного наркоза:

1. Эфир для наркоза.
2. Фторотан.

Правильные ответы:

I (2, 4, 6, 8).

II (1, 4, 6).

III (1, 3, 6).

IV (3).

V (3).

VI (1).

ГЛАВА 6 СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства способствуют засыпанию и обеспечивают необходимую продолжительность сна.

В настоящее время из препаратов снотворного действия в основном назначают анксиолитики (транквилизаторы) - агонисты бензодиазепиновых рецепторов:

I. *Производные бензодиазепина*: нитразепам, diaзепам, феназепам и другие.

II. *Препараты разного химического строения* («небензодиазепиновые» соединения): золпидем, зопиклон.

Снотворные средства угнетают межнейронную (синаптическую) передачу в различных образованиях ЦНС (например, в коре большого мозга, афферентных путях, лимбической системе).

По современным представлениям, сон - это активный процесс, при котором функция гипногенных¹(синхронизирующих) структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации²(вызывающей десинхронизацию ЭЭГ) понижена. Очевидно, под влиянием снотворных средств изменяется взаимодействие этих двух систем в пользу гипногенной.

Следует учитывать, что сон, вызываемый большинством снотворных средств, отличается

¹ От греч. *hypnos* - сон. К гипногенным зонам относят ряд структур таламуса, гипоталамуса и каудальных отделов ретикулярной формации.

² Роstralная часть ретикулярной формации.

от естественного сна. Как известно, в обычных условиях в процессе сна несколько раз чередуется так называемый медленный и быстрый сон. «Быстрый» сон составляет 20-25% общей продолжительности сна. Длительные нарушения каждой из этих фаз неблагоприятно отражаются на состоянии организма (возникают поведенческие, психические расстройства). Оказалось, что большинство снотворных средств изменяют структуру сна, прежде всего «быстрого» сна. Отмена снотворных может сопровождаться так называемым феноменом «отдачи», выраженность которого зависит от дозы препаратов и срока их применения. При этом продолжительность «быстрого» сна определенное время превышает обычные величины, его латентный период укорачивается, отмечаются обильные сновидения, кошмары, частые пробуждения.

6.1. АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Многие анксиолитики, относящиеся к производным бензодиазепина, обладают выраженной снотворной активностью (нитразепам, диазепам, феназепам и др.) и устраняют психическое напряжение. Наступающее при этом успокоение способствует развитию сна.

Анксиолитики бензодиазепинового ряда (см. главу 10.4) оказывают анксиолитическое, снотворное, седативное¹, противосудорожное действие и расслабляют мышцы. Анксиолитический и снотворный эффекты связаны преимущественно с угнетающим влиянием на лимбическую систему. Расслабление мышц обусловлено подавлением полисинаптических спинальных рефлексов. Противосудорожное действие, очевидно, является результатом активации тормозных процессов мозга.

Седативное, снотворное и другие эффекты бензодиазепинов связывают с их взаимодействием со специальными бензодиазепиновыми рецепторами, функционально взаимосвязанными с ГАМК_Aрецепторами (рис. 6.1). Взаимодействуя со специфическими рецепторами, бензодиазепины повышают чувствительность к тормозному медиатору гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) ГАМК_A рецепторов и усиливают тормозное действие ГАМК (происходит увеличение поступления ионов хлора внутрь нейронов, что приводит к выраженному снижению их активности).

По продолжительности психоседативного действия производные бензодиазепина разделяются на следующие группы.

¹ От лат. *sedatio* - успокоение.

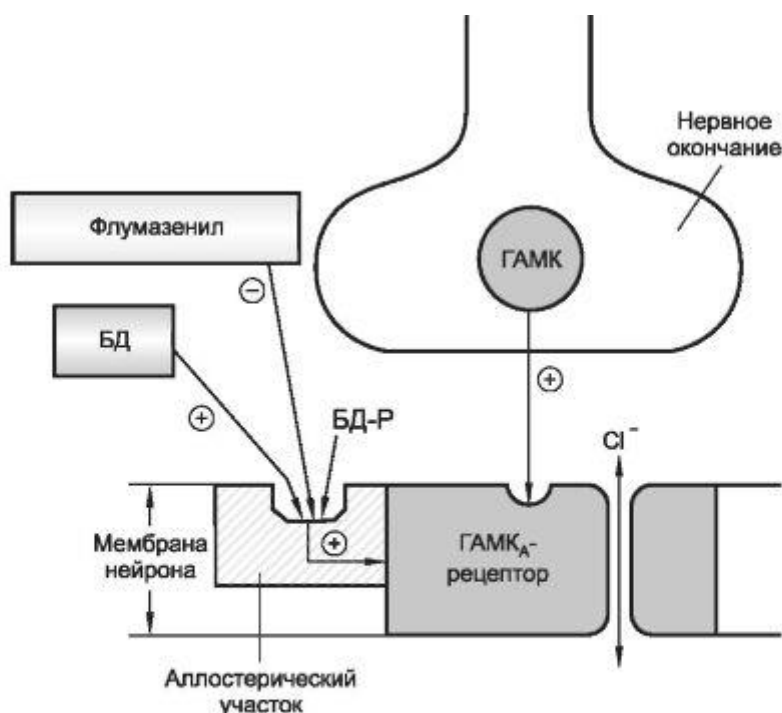


Рис. 6.1. Локализация действия бензодиазепинов (БД) и их антагониста флумазенила:

БД-Р – бензодиазепиновые рецепторы; ⊕ — активирующее действие; ⊖ — блокирующее действие

1. *Препараты средней продолжительности действия:* нитразепам.
2. *Препараты длительного действия:* диазепам, феназепам.

Все приведенные бензодиазепины вызывают сон продолжительностью 6-8 ч. Однако чем длительнее действие препарата, тем больше вероятность последствия, которое проявляется в виде седативного эффекта, замедления двигательных реакций, нарушений памяти. При повторных назначениях препараты кумулируют в прямой зависимости от длительности действия. Структуру сна нарушают в умеренной степени.

Феномен отдачи, возникающий при резкой отмене препарата, более типичен для кратковременно действующих бензодиазепинов. Чтобы избежать этого осложнения, бензодиазепины следует отменять постепенно.

Бензодиазепины считаются оптимальными снотворными средствами. Они особенно эффективны при нарушении сна, связанном с эмоциональным напряжением, беспокойством, тревогой.

Фармакологию других препаратов см. в главе 10.4.

Антагонистом бензодиазепиновых анксиолитиков является флумазенил (Flumazenilum).

В последние годы синтезированы снотворные средства, не относящиеся к бензодиазепинам, но обладающие средством к бензодиазепиновым рецепторам. К этой группе препаратов относятся золпидеми зопиклон.

При нарушении сна, связанном с изменением временных поясов (например, при авиаперелетах на дальние расстояния), применяют препараты гормона эпифиза мелатонина.

Снотворные средства применяют достаточно широко. Следует учитывать возможность развития привыкания и лекарственной зависимости. Целесообразно назначать их в минимальной эффективной дозе и ограничивать длительность применения 1 мес или делать интервалы между приемами в 2-3 дня. Необходимо информировать пациентов о последствии препаратов, которое может отрицательно влиять на профессиональную деятельность. Важно также иметь в виду взаимодействие с другими лекарственными веществами и этиловым спиртом. Нельзя не учитывать и изменение фармакокинетики снотворных средств при патологии печени и почек. Отменять препараты следует постепенно, чтобы не развился синдром «отдачи» (а при физической лекарственной зависимости - абстинентный синдром).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. *Последствие при применении снотворных средств включает в себя:*

1. Вялость.
2. Сонливость.
3. Возбуждение.

II. *К агонистам бензодиазепиновых рецепторов относятся:*

1. Нитразепам.
2. Феназепам.
3. Флумазенил.
4. Диазепам.

III. *Снотворные бензодиазепинового ряда характеризуются следующими качествами:*

1. Высокой токсичностью.
2. Малой токсичностью.
3. Большой терапевтической широтой.
4. Малой терапевтической широтой.
5. В умеренной степени нарушают структуру сна.
6. Вызывают лекарственную зависимость.

Правильные ответы:

I (1, 2).

II (1, 2, 4).

III (2, 3, 5, 6).

IV (1, 2).

V (3).

ГЛАВА 7

БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ) СРЕДСТВА

Причиной острых и хронических болевых ощущений могут быть как органические, так и психогенные нарушения. Боль возникает при повреждающих воздействиях на кожу, слизистые оболочки, связки, мышцы, суставы, внутренние органы. Нередко боль обусловлена нарушением функции самой нервной системы. Это так называемые нейропатические боли, связанные с прямой травмой периферических нервов или мозговой ткани, с ишемией, инфекцией, разрастанием опухолей и т.д.

Учитывая очень большую распространенность патологических процессов, сопровождающихся болями¹, которые могут сохраняться месяцами и годами, значимость болеутоляющих средств трудно переоценить. Устранение или облегчение боли анальгетиками улучшает физическое и психическое состояние пациента, что благоприятно сказывается на его профессиональной и социальной жизни.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами, которые получили название «ноцицепторы»². Они находятся в окончаниях древовидно разветвленных афферентных волокон, расположенных в коже, мышцах, суставных капсулах, надкостнице, внутренних органах и др. Повреждающими (ноцицептивными) могут быть механические, термические

¹ Хроническими болями страдают 8-30% взрослого населения.

² От лат. *posse* - повреждаю.

и химические воздействия. Причиной боли нередко становится патологический процесс (например, воспаление). Известны эндогенные вещества, которые, воздействуя на ноцицепторы, способны вызывать болевые ощущения (брадикинин, гистамин, серотонин и др.). Простагландины (например, простагландин E₂) повышают чувствительность ноцицепторов к химическому (и термическому) раздражению.

Вызванные болевым раздражением импульсы распространяются по афферентным волокнам и поступают в задние рога спинного мозга (рис. 7.1). Здесь происходит первое переключение с

афферентных волокон на вставочные нейроны. Отсюда возбуждение распространяется по ряду путей. Один из них - восходящие афферентные тракты. Они проводят возбуждение к вышележащим отделам - ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, базальным ганглиям, лимбической системе и коре большого мозга. Сочетанное взаимодействие этих структур приводит к восприятию и оценке боли с соответствующими поведенческими и вегетативными реакциями. Второй путь - передача импульсов на мотонейроны спинного мозга, что проявляется двигательным рефлексом. Третий путь осуществляется возбуждением нейронов боковых рогов, в результате чего активируется адренергическая (симпатическая) иннервация.

Функционирование нейронов задних рогов спинного мозга регулируется супраспинальной антиноцицептивной системой. Последняя представлена комплексом структур¹, оказывающих нисходящее тормозное влияние на передачу болевых стимулов с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны. Нисходящее торможение осуществляется при помощи серотонинергических, норадренергических и, очевидно, пептидергических (энкефалинергических и др.) нейронов.

Следует учитывать и значительное число различных эндогенных пептидов, в том числе с анальгетической активностью (энкефалины, β -эндорфин, динорфины, эндоморфины), а также с альгетическими² свойствами (например, субстанция Р). Альгетические вещества вызывают или усиливают болевые ощущения.

Эндогенные пептиды с анальгетической активностью (опиоиды) взаимодействуют со специфическими опиоидными рецепторами, которые обнаружены в большинстве образований, принимающих

¹ К ним относятся ядра среднего мозга (околоводопроводное серое вещество - periaqueductal gray), продолговатого мозга (большое ядро шва - nucleus raphe magnus; голубое пятно - locus coeruleus) и др.

² От греч. algēsis - ощущение боли.

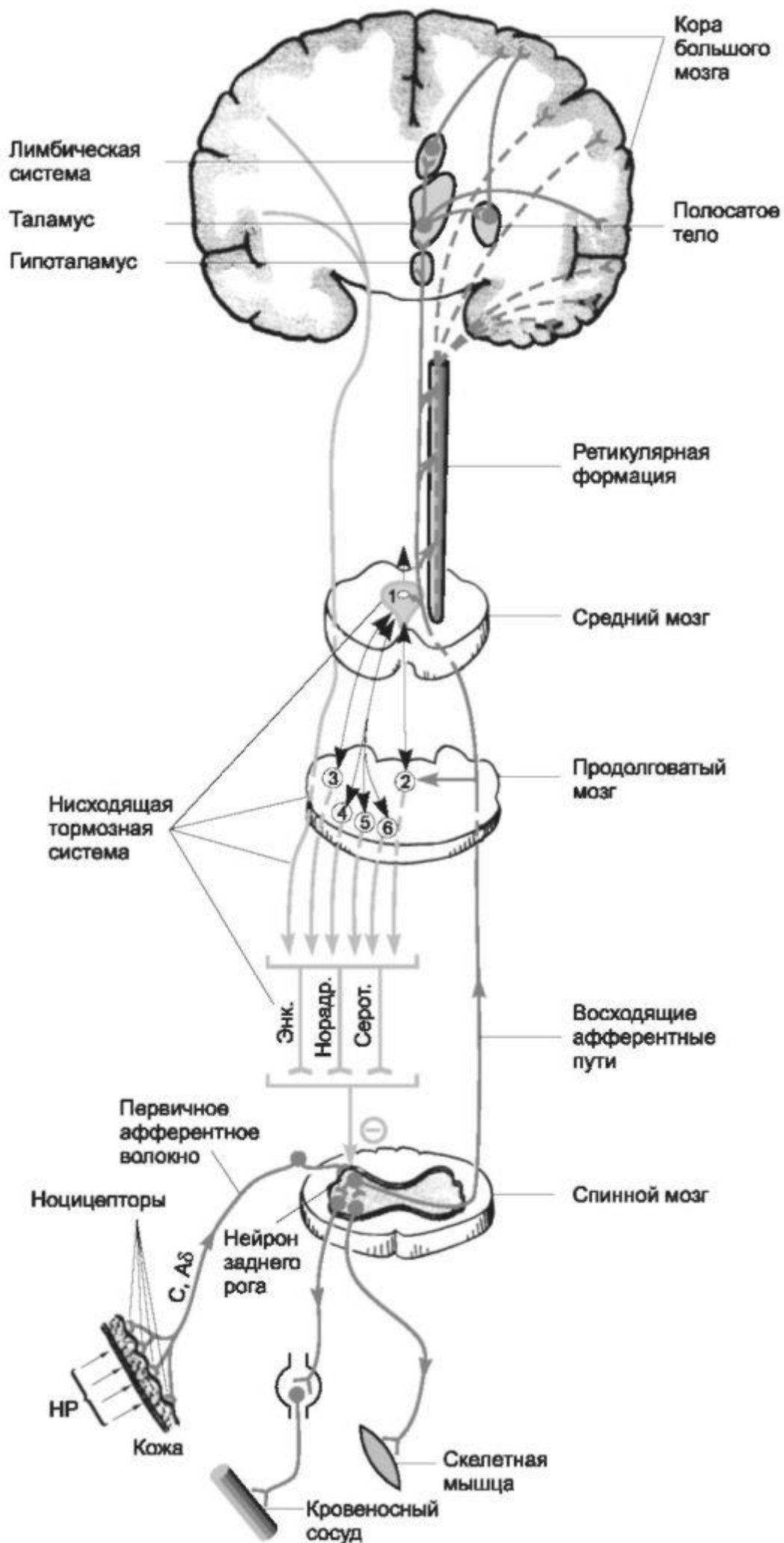


Рис. 7.1. Пути проведения боли:

НР - ноцицептивное раздражение; серот. - серотонинергические волокна; энк. - энкефалинергические волокна; «-» - тормозный эффект; 1 - околоспинальное серое вещество; 2 - большое ядро шва; 3 - голубое пятно; 4 - большесклеточное ретикулярное ядро; 5 - гигантосклеточное ретикулярное ядро; 6 - парагигантосклеточное ядро

участие в восприятии и проведении боли. Выявлены разные типы опиоидных рецепторов, различающиеся по чувствительности к эндогенным и синтетическим опиоидам.

С возбуждением каждого типа рецепторов связывают определенные физиологические эффекты (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Эффекты, связанные со стимуляцией разных типов опиоидных рецепторов

Типы рецепторов	Предполагаемые эффекты
μ (мю)	Анальгезия, седативный эффект, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, брадикардия, миоз
κ (каппа)	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз, небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта, возможна физическая зависимость
δ (дельта)	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта

Таким образом, в организме существует сложная нейрогуморальная антиноцицептивная система. В случае ее недостаточности (при чрезмерном или длительном повреждающем воздействии) болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств.

Анальгетики¹ - это препараты, которые при резорбтивном действии избирательно угнетают болевую чувствительность. Они не выключают сознание и не влияют на другие виды чувствительности. По фармакодинамике их подразделяют на следующие группы.

I. Средства преимущественно центрального действия

A. Опиоидные (наркотические) анальгетики.

Б. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики.

2. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия.

В. Анальгетики смешанного механизма действия (опиоидного + неопиоидного).

II. Средства преимущественно периферического действия: Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные салициловой кислоты, пиразолона) (см. главу 23).

¹ Происхождение термина «анальгетик» см. в главе 5.

7.1. АНАЛЬГЕТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ 7.1.1. ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ

Фармакологические эффекты опиоидных анальгетиков и их антагонистов обусловлены взаимодействием с опиоидными рецепторами, которые обнаружены как в ЦНС, так и в периферических тканях.

Опиоидные анальгетики угнетают ЦНС, что проявляется анальгетическим, снотворным, противокашлевым действием. Кроме того, большинство этих препаратов изменяют настроение (возникает эйфория) и вызывают лекарственную зависимость (психическую и физическую).

К опиоидным анальгетикам относится ряд препаратов, получаемых как из растительного сырья, так и синтетическим путем.

Широкое распространение в медицинской практике получил алкалоид морфин. Его выделяют из опия¹ - застывшего млечного сока из головок снотворного мака. Опиум содержит более 20 алкалоидов.

В настоящем разделе из алкалоидов опия рассмотрен только морфин (Morphini hydrochloridum) как типичный представитель опиоидных анальгетиков. Является агонистом опиоидных рецепторов.

Основное свойство морфина - болеутоляющий эффект. Морфин обладает достаточно выраженной избирательностью болеутоляющего действия. Другие виды чувствительности (тактильную, температурную чувствительность, слух, зрение) в терапевтических дозах он не подавляет.

Механизм болеутоляющего действия морфина складывается из угнетения межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути и нарушения субъективно-эмоционального восприятия, оценки боли и реакции на нее².

Болеутоляющее действие морфина обусловлено его взаимодействием с опиоидными рецепторами (μ , κ , δ). Это проявляется активацией эндогенной антиноцицептивной системы и нарушением межнейронной передачи болевых стимулов на разных уровнях ЦНС.

Изменение восприятия боли связано, по-видимому, не только с уменьшением поступления болевых импульсов в вышележащие отделы, но и с успокаивающим действием морфина. Последнее, очевидно,

¹ От греч. *opos* - сок. Опии получают вручную, надрезая незрелые маковые головки и затем собирая высохший на воздухе млечный сок.

² В последние годы появились данные о периферическом компоненте анальгетического действия опиоидов. Так, в эксперименте в условиях воспаления опиоиды снижали болевую чувствительность при механическом воздействии. Очевидно, опиоидергические процессы участвуют в модуляции боли в воспаленных тканях.

сказывается на оценке боли и ее эмоциональной окраске, что имеет важное значение для двигательных и вегетативных проявлений боли. Роль психического состояния для оценки болевых ощущений очень велика.

Одно из типичных проявлений психотропного действия морфина состоит в вызываемом им состоянии *эйфории*¹. Эйфория проявляется повышением настроения, ощущением душевного комфорта, положительным восприятием окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от реальной действительности. Эйфория особенно выражена при повторном применении морфина. Однако у некоторых людей бывает обратное явление: плохое самочувствие, отрицательные эмоции (*дисфория*²).

В терапевтических дозах морфин вызывает сонливость, а при благоприятных условиях способствует развитию сна³.

Одним из проявлений центрального действия морфина является снижение температуры тела, связанное с угнетением центра терморегуляции, расположенного в гипоталамусе.

Наблюдаемое при введении морфина (особенно в токсических дозах) сужение зрачков (миоз) также имеет центральный генез и связано с возбуждением центров глазодвигательного нерва.

Существенное место в фармакодинамике морфина занимает его действие на продолговатый мозг и в первую очередь на центр дыхания. Морфин угнетает центр дыхания, снижая его чувствительность к углекислоте и рефлекторным воздействиям. При отравлении морфином смерть наступает в результате паралича центра дыхания.

Морфин угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.

Морфин, как правило, угнетает рвотный центр. Однако в части случаев он может вызывать тошноту и рвоту. Это связывают с возбуждающим действием морфина на хеморецепторы пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка и активирующей центр рвоты.

Морфин, особенно в больших дозах, возбуждает центр блуждающих нервов. Возникает брадикардия. На сосудодвигательный центр морфин практически не влияет.

Выраженное влияние оказывает морфин на многие гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы (стимулирует гладкие мышцы, повышая их тонус).

¹ От греч. *eu* - хорошо, *phero* - переношу.

² От греч. *dys* - отрицание, *phero* - переношу.

³ Морфин получил свое название благодаря снотворному действию (в честь сына греческого бога сна и сновидений Морфея).

Под влиянием морфина наблюдаются повышение тонуса сфинктеров и кишечника, снижение перистальтики кишечника, способствующей продвижению его содержимого, увеличение сегментации кишечника. Кроме того, уменьшаются секреция поджелудочной железы и выделение желчи. Все это замедляет продвижение химуса по кишечнику. Этому способствуют также более интенсивное всасывание воды из кишечника и уплотнение его содержимого. В итоге развивается запор (обстипация¹).

Морфин может существенно повышать тонус сфинктера Одди (сфинктер печечно-поджелудочной ампулы) и желчных протоков, что нарушает поступление желчи в кишечник. Снижается и выделение панкреатического сока.

Морфин повышает тонус и сократительную активность мочеточников, тонизирует сфинктер мочевого пузыря, затрудняя мочеиспускание.

Под влиянием морфина повышается тонус бронхиальных мышц.

В желудочно-кишечном тракте морфин всасывается недостаточно хорошо. Кроме того, его значительная часть инактивируется в печени при первом прохождении через нее. В связи с этим для более быстрого и выраженного эффекта морфин обычно вводят парентерально. Длительность анальгезирующего действия морфина 4-6 ч. Через гематоэнцефалический барьер морфин проникает плохо (в ткани мозга попадает около 1% введенной дозы).

Помимо морфина, в медицинской практике применяют многие синтетические и полусинтетические препараты. Одним из них является промедол (Promedolum). По обезболивающей активности он в 2-4 раза²уступает морфину. Продолжительность действия промедола 3-4 ч. В желудочно-кишечном тракте всасывается хорошо.

Синтетический препарат фентанил (Phentanylum) обладает очень высокой анальгетической активностью. Фентанил вызывает кратковременное обезболивание (20-30 мин), обуславливает выраженное (вплоть до остановки дыхания), но непродолжительное угнетение центра дыхания.

Фентанил используют главным образом в сочетании с нейролептиком дроперидолом (оба вещества входят в состав препарата таламонал - *Thalamonalum*) для нейролептанальгезии³.

¹ От лат. *obstipō* - набиваю, наполняю.

² Для получения эффекта промедол применяют в больших дозах, чем морфин.

³ *Нейролептанальгезия* - особая разновидность общего обезболивания. Она достигается комбинированным применением антипсихотических средств (нейролептиков), например дроперидола (см. главу 10; 10.1), с активным опиоид-

ным анальгетиком (например, с фентанилом). При этом антипсихотический (нейролептический) эффект сочетается с выраженной анальгезией. Сознание сохраняется. Оба препарата действуют быстро и кратковременно, что облегчает введение в нейролептанальгезию.

Препарат бупренорфин (*Buprenorphinum*) по анальгетической активности превосходит морфин в 20-30 раз и действует более продолжительно. Эффект развивается медленнее, чем у морфина. В желудочно-кишечном тракте всасывается относительно хорошо. Наркогенный потенциал относительно низкий. Абстиненция менее тягостная, чем при использовании морфина.

К высокоактивным анальгетикам относится также буторфанол (*Butorphanolum*). Активнее морфина в 3-5 раз. Дыхание угнетает меньше, а лекарственную зависимость вызывает реже, чем морфин.

Ко всем опиоидным анальгетикам развиваются привыкание (включая перекрестное привыкание) и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Опиоидные анальгетики применяют при стойких болях, связанных с травмами, перенесенными операциями, инфарктом миокарда, злокачественными опухолями и др. У этих препаратов выражена противокашлевая активность.

Случайная или преднамеренная передозировка опиоидных анальгетиков приводит к острому отравлению с оглушением, потерей сознания, коматозным состоянием. Дыхание при

этом угнетено. Минутный объем дыхания прогрессивно падает. Появляется неправильное и периодическое дыхание. Кожные покровы бледные, холодные, слизистые оболочки цианотичны. Один из диагностических признаков острого отравления морфином и подобными ему веществами - резкий миоз (но при выраженной гипоксии зрачки расширяются). Нарушается кровообращение. Снижается температура тела. Наступает смерть от паралича дыхательного центра.

При острых отравлениях опиоидными анальгетиками прежде всего необходимо сделать промывание желудка, а также дать адсорбирующие средства и солевые слабительные. Это важно в случае энтерального введения веществ и их неполной абсорбции.

При развившемся токсическом действии используют специфический *антагонист опиоидных анальгетиков* - налоксон (*Naloxoni hydrochloridum*), блокирующий все типы опиоидных рецепторов. Налоксон устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов опиоидных анальгетиков. Налоксон вводят внутривенно и внутримышечно. Действие наступает быстро (примерно через 1 мин) и продолжается до 2-4 ч.

Получен антагонист опиоидных анальгетиков налмефен (*Nalmefene*) с длительным действием (~10 ч). Вводят его внутривенно.

При остром отравлении опиоидными анальгетиками может возникнуть необходимость в искусственной вентиляции легких. В связи со снижением температуры тела пациентов следует держать в тепле.

Как уже отмечалось, при длительном применении опиоидных анальгетиков развивается лекарственная зависимость (психическая и физическая¹), которая обычно становится причиной хронического отравления этими препаратами.

Возникновение лекарственной зависимости в значительной степени объясняется способностью опиоидных анальгетиков вызывать эйфорию. При этом устраняются неприятные эмоции, усталость, появляются хорошее настроение, уверенность в себе, частично восстанавливается работоспособность. Эйфория обычно сменяется поверхностным, легко прерываемым сном.

При повторных приемах опиоидных анальгетиков к ним развивается привыкание, поэтому для достижения эйфории необходимы более высокие дозы.

Резкое прекращение введения препарата, вызвавшего лекарственную зависимость, приводит к явлениям лишения (абстиненции). Появляются страх, тревога, тоска, бессонница. Возможны двигательное беспокойство, агрессивность и другие симптомы. Нарушаются многие физиологические функции. Иногда возникает коллапс. В тяжелых случаях абстиненция может стать причиной смерти. Введение опиоидного анальгетика снимает явления лишения. Абстиненция возникает и тогда, когда пациенту с лекарственной зависимостью вводят налоксон.

При систематическом приеме опиоидных анальгетиков хроническое отравление постепенно нарастает. Снижаются умственная и физическая работоспособность, а также чувствительность кожи, наблюдаются исхудание, жажда, запор, выпадение волос и др.

Лечение зависимости к опиоидным анальгетикам - задача очень сложная. В связи с этим очень важны профилактические мероприятия: строгий контроль за хранением, назначением и выдачей опиоидных анальгетиков.

7.1.2. НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Интерес к неопиоидным анальгетикам связан в основном с поиском эффективных болеутоляющих средств, не вызывающих наркомании.

¹ Лекарственная зависимость к морфину называется *морфинизмом*.

В настоящем разделе выделены две группы веществ. Первая (ненаркотические анальгетики центрального действия) - это неопиоидные препараты, которые в основном применяют в качестве болеутоляющих веществ. Вторая группа представлена разнообразными лекарственными средствами, у которых наряду с основным эффектом (психотропным,

гипотензивным, противоаллергическим и др.) имеется и достаточно выраженная анальгетическая активность.

7.1.2.1. *Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия*

Основным препаратом этой группы является парацетамол (Paracetamolum). Он оказывает болеутоляющее и жаропонижающее действие.

Его эффект связан с ингибирующим влиянием на синтез простагландинов в ЦНС. В периферических тканях синтез простагландинов практически не нарушается, чем объясняется отсутствие противовоспалительного действия препарата.

Парацетамол - активный неопиоидный (ненаркотический) анальгетик. Быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Парацетамол применяют при головной боли, миалгии, невралгии, артралгии, при болях в послеоперационном периоде, при болях, вызванных злокачественными опухолями, для снижения температуры тела при лихорадке. Препарат хорошо переносится, в терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Возможны кожные аллергические реакции. В отличие от кислоты ацетилсалициловой не повреждает слизистую оболочку желудка и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Основным недостатком парацетамола - небольшая терапевтическая широта. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические всего в 2-3 раза. При остром отравлении парацетамол может вызвать серьезные поражения печени и почек в связи с накоплением токсичного метаболита. При приеме терапевтических доз парацетамола этот метаболит инактивируется путем конъюгации с глютатионом. Однако при токсических дозах парацетамола полной инактивации метаболита не происходит. Оставшаяся часть активного метаболита взаимодействует с клетками и приводит их к гибели. Возникает некроз печеночных клеток и почечных канальцев (через 24-48 ч после отравления). Лечение острых отравлений парацетамолом включает промывание желудка, применение активированного угля, а также введение ацетилцистеина (повышает образование глютатиона в печени). Введение ацетилцистеина и метионина эффективно в первые 12 ч после отравления, пока не наступили необратимые изменения клеток печени и почек.

7.1.2.2. *Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия*

Представители разных групп лекарственных веществ могут обладать достаточно выраженной анальгетической активностью. Один из них - α_2 -адреномиметик клофелин, применяемый в качестве антигипертензивного средства (см. главу 14.5). Анальгетический эффект клофелина проявляется в основном при участии α_2 -адренорецепторов. Препарат подавляет изменения гемодинамики, возникающие под влиянием боли. Дыхание не нарушает. Лекарственной зависимости не вызывает.

Клинические наблюдения свидетельствуют о выраженной болеутоляющей эффективности клофелина (при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, при боли, связанной с опухолями, и т.д.).

Анальгетическая активность выражена также у антидепрессантов амитриптилина и имизина (см. главу 10.2). Очевидно, механизм их анальгетического действия связан с угнетением нейронального захвата серотонина и норадреналина в нисходящих путях, контролирующих проведение ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга. Указанные антидепрессанты эффективны главным образом при хронической боли.

Болеутоляющее действие свойственно азота закиси, применяемой для ингаляционного наркоза. Эффект проявляется в субнаркозных концентрациях и может быть использован для купирования сильных болей в течение нескольких часов (см. главу 5.1).

Отдельным противогистаминным средствам также присущи анальгетические свойства (например, димедролу). Не исключено, что гистаминергическая система принимает участие в центральной регуляции проведения и восприятия боли. Однако ряд противогистаминных средств имеет более широкий спектр действия и может влиять и на другие системы медиаторов/модуляторов.

Болеутоляющей активностью обладает и группа противоэпилептических средств - карбамазепин, натрия вальпроат и др. (см. главу 8). Их применяют при хронических болях. В частности, карбамазепин снижает болевые ощущения при невралгии тройничного нерва.

7.1.3. АНАЛЬГЕТИКИ СО СМЕШАНЫМ (ОПИОИДНЫМ И НЕОПИОИДНЫМ) МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

К этой группе относится трамадол. Он взаимодействует с опиоидными рецепторами, а также влияет на моноаминергическую систему, участвующую в регуляции проведения болевых стимулов. Неопиоидный компонент анальгезии, очевидно, связан с уменьшением нейронального захвата серотонина и норадреналина. Одна из сторон этого эффекта состоит в усилении спинальных тормозных серотонинергических и адренергических влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов в спинном мозгу.

По анальгетической активности в 5-10 раз уступает морфину. Мало влияет на дыхание и функции желудочно-кишечного тракта. Наркогенный потенциал значительно меньше, чем у агонистов опиоидных рецепторов.

Хорошо всасывается в кишечнике. Продолжительность действия 3-5 ч.

Применяется при средних и сильных хронических и острых болях. Слабым антидотом трамадола является налоксон.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. *Агонисты опиоидных рецепторов:*

1. Фентанил.
2. Налоксон.
3. Морфин.
4. Промедол.
5. Парацетамол.

II. *Антагонист опиоидных рецепторов:*

1. Фентанил.
2. Налоксон.
3. Морфин.
4. Промедол.
5. Парацетамол.

III. *Морфин вызывает:*

1. Уменьшение болей любого происхождения.
2. Эйфорию.
3. Сонливость.
4. Угнетение центра дыхания.
5. Расширение зрачков.
6. Сужение зрачков.
7. Повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (сфинктеры мочевого пузыря, гладкие мышцы желудка, кишечника, желчных путей и бронхов).
8. Понижение тонуса гладких мышц внутренних органов.
9. Обстипацию (запор).

IV. *Анальгетическое действие морфина связывают:*

1. С нарушением синаптической передачи в проводящих путях болевой чувствительности ЦНС.
2. С нарушением проведения импульсов по нервным волокнам.
3. С изменением эмоционального отношения к боли.

V. *Причины обстипации (запора), возникающей при введении морфина:*

1. Угнетение секреции пищеварительных желез.
2. Повышение секреции пищеварительных желез.
3. Спазм сфинктеров желудочно-кишечного тракта.

4. Угнетение перистальтических движений кишечника.

VI. *Признаки острого отравления морфином:*

1. Коматозное состояние.
2. Угнетение дыхания.
3. Сужение зрачков.
4. Повышение температуры тела.
5. Понижение температуры тела.

VII. *Основные мероприятия при остром отравлении морфином:*

1. Введение специфических антагонистов (налоксон).
2. Введение стимуляторов дыхания рефлекторного действия (цититон).
3. Искусственная вентиляция легких.
4. Кислородотерапия.
5. Промывание желудка (раствором калия перманганата или танина).
6. Введение солевых слабительных средств.
7. Форсированный диурез.
8. Согревание пациента.

VIII. *Неопиоидный анальгетик:*

1. Морфин.
2. Парацетамол.
3. Налоксон.
4. Промедол.

IX. *Парацетамол:*

1. Обладает анальгетическим и жаропонижающим действием.
2. Обладает противовоспалительной активностью.
3. Большая терапевтическая широта.
4. Небольшая терапевтическая широта.

X. *Болеутоляющий эффект клофелина определяется тем, что он является:*

1. Агонистом опиоидных рецепторов.
2. Ингибитором биосинтеза простагландинов.
3. Агонистом ГАМК-рецепторов.
4. Агонистом α_2 -адренорецепторов.

Правильные ответы:

I (1, 3, 4).

II (2).

III (1, 2, 3, 4, 6, 7, 9).

IV (1, 3).

V (1, 3, 4).

VI (1, 2, 3, 5).

VII (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

VIII (2).

IX (1, 4).

X (4).

ГЛАВА 8

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоэпилептические средства применяют для предупреждения судорог или уменьшения их интенсивности и частоты либо соответствующих им эквивалентов (потеря или нарушение сознания, поведенческие и вегетативные расстройства и др.) при различных формах эпилепсии.

Механизм действия таких препаратов не совсем ясен, так как в большинстве случаев этиология эпилепсии неизвестна. По-видимому, одна из возможностей заключается в снижении

веществами возбудимости нейронов эпилептогенного очага. Однако больше данных за угнетающее влияние противоэпилептических средств на распространение патологической импульсации.

Наиболее вероятно, что первичные реакции, лежащие в основе противоэпилептического действия веществ, возникают на уровне нейрональных мембран. Одни противоэпилептические средства блокируют натриевые каналы (дифенин, карбамазепин), а другие активируют ГАМК-систему (см. рис. 6.1) (фенобарбитал, бензодиазепины, натрия вальпроат). Угнетение противоэпилептическими веществами межнейронной передачи возбуждения может быть связано как с угнетением процесса возбуждения нейронов, так и с усилением тормозных влияний, в том числе со стимуляцией тормозных нейронов.

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм эпилепсии со своеобразной клинической картиной и определенными изменениями на ЭЭГ (последнее имеет особенно большое диагностическое значение). Так, выделяют большие судорожные припадки (*grand mal*¹), малые приступы эпилепсии (*petit mal*²), миоклонус-эпилепсию³, фокальную (парциальную) эпилепсию⁴ и др.

Лечение каждой формы эпилепсии проводят определенными противоэпилептическими средствами.

К противоэпилептическим средствам предъявляют ряд требований. Прежде всего эти средства, применяемые в основном для профилактики приступов эпилепсии, должны обладать высокой активностью и большой продолжительностью действия. Хорошее всасывание из желудочно-кишечного тракта - одно из необходимых свойств таких препаратов. Желательно, чтобы они были эффективны при разных формах эпилепсии. Это особенно важно при лечении смешанных форм заболевания. Седативный, снотворный и другие побочные эффекты неаллергической и аллергической природы крайне нежелательны, так как противоэпилептические средства принимают регулярно в течение многих месяцев и лет. При их использовании не должны возникать кумуляция, привыкание и лекарственная зависимость. Естественно, что наиболее удобны препараты с малой токсичностью и большой широтой терапевтического действия.

Противоэпилептические средства обычно классифицируют исходя из показаний к их применению при определенных типах судорог или их эквивалентов (табл. 8.1).

Для предупреждения больших судорожных припадков при эпилепсии в основном применяют карбамазепин, дифенин, натрия вальпроат, ламотриджин, фенобарбитал (см. табл. 8.1).

¹ От франц. *grand* - большой, *mal* - болезнь; генерализованные тоникоклонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС. Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами, обозначают термином «эпилептический статус».

² От франц. *petit* - малый, небольшой; сопровождается очень кратковременной утратой сознания. Одновременно могут наблюдаться подергивания мышц лица и других групп мышц, а также прочие симптомы.

³ Проявляется кратковременными судорожными подергиваниями мышц без утраты сознания.

⁴ В основном проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Приступы часто сопровождаются сумеречным сознанием и автоматизмами. Судороги при этой форме не возникают.

Таблица 8.1. Применение противоэпилептических средств

Типы судорог при эпилепсии	Препараты
I. Генерализованные судороги	
Большие судорожные припадки (grand mal, тонико-клонические судороги)	Карбамазепин, фенобарбитал, дифенин, натрия вальпроат, ламотриджин
Эпилептический статус	Диазепам, клоназепам
Малые приступы эпилепсии (petit mal)	Этосуксимид, клоназепам, натрия вальпроат, ламотриджин
Миоклонус-эпилепсия	Натрия вальпроат, клоназепам, ламотриджин
II. Парциальные судороги	Карбамазепин, дифенин, натрия вальпроат, фенобарбитал, клоназепам, ламотриджин

К эффективным противоэпилептическим средствам относится фенобарбитал (Phenobarbitalum). Оказывает выраженное снотворное действие. Для лечения эпилепсии его используют в субгипнотических дозах. Возможно седативное, а иногда и снотворное действие препарата. Следует учитывать выраженную способность фенобарбитала к кумуляции. При длительном применении фенобарбитала не исключено развитие привыкания и лекарственной зависимости.

Более избирательным противоэпилептическим свойством обладает дифенин (Dipheninum). В отличие от фенобарбитала дифенин не оказывает общего угнетающего действия на ЦНС (в терапевтических дозах не вызывает сонливости, отсутствует или мало выражен седативный эффект).

При больших судорожных припадках широко применяют ламотриджин (Lamotrigine) и натрия вальпроат (Natrii valproas), которые в той или иной степени эффективны при всех формах эпилепсии.

При эпилептическом статусе благоприятный результат дает внутривенное введение бензодиазепиновых производных (диазепама - Diazepamum и др.).

Для предупреждения малых приступов эпилепсии используют главным образом этосуксимид (Ethosuximidum). При использовании этосуксимида иногда возникают нарушения кроветворения и функции почек, поэтому контроль состава крови при лечении этосуксимидом обязателен.

При малых приступах с успехом применяется натрия вальпроат (Natrii valproas; см. ниже).

При малых приступах и других формах эпилепсии достаточно широко используют производное бензодиазепина клоназепам (Clonazepamum).

Миоклонус-эпилепсия довольно устойчива к медикаментозному лечению. Обычно в этих случаях эффективны бензодиазепины - клоназепам, диазепам и нитразепам. Клоназепам оказывает положительное влияние при многих формах эпилепсии. Нитразепам применяют также при малых приступах эпилепсии.

При этой форме эпилепсии нередко используют и натрия вальпроат, а также ламотриджин.

При фокальных (парциальных) формах эпилепсии применяют карбамазепин, натрия вальпроат, дифенин, фенобарбитал, ламотриджин.

Широкое распространение при этих формах получил карбамазепин (Carbamazepin). Противоэпилептический эффект карбамазепина сочетается с благоприятным психотропным действием: у больных улучшается настроение, они становятся более общительными, деятельными. Все это облегчает социальную и профессиональную реабилитацию больных.

Карбамазепин также применяют при больших судорожных припадках, при смешанных формах эпилепсии, иногда при малых приступах эпилепсии¹.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА»
(отметить правильные ответы)

I. Противоэпилептические средства:

1. Циклодол.

2. Этосуксимид.
3. Дифенин.
4. Карбамазепин.
5. Леводопа.
6. Фенобарбитал.
7. Ламотриджин.
8. Натрия вальпроат.

II. *Основные средства для предупреждения больших припадков эпилепсии:*

1. Дифенин.
2. Карбамазепин.
3. Этосуксимид.
4. Натрия вальпроат.
5. Фенобарбитал.
6. Ламотриджин.

¹ Карбамазепин известен и как средство для лечения невралгии тройничного нерва.

III. *Средства, применяемые для предупреждения малых приступов эпилепсии:*

1. Дифенин.
2. Этосуксимид.
3. Карбамазепин.
4. Фенобарбитал.
5. Клоназепам.
6. Натрия вальпроат.

IV. *Для купирования эпилептического статуса применяют:*

1. Этосуксимид.
2. Диазепам.
3. Клоназепам.
4. Ламотриджин.

V. *Противоэпилептическое и снотворное действие оказывают:*

1. Этосуксимид.
2. Фенобарбитал.
3. Карбамазепин.
4. Диазепам.
5. Дифенин.

Правильные ответы:

I (2, 3, 4, 6, 7, 8).

II (1, 2, 4, 5, 6).

III (2, 5, 6).

IV (2, 3).

V (2, 4).

ГЛАВА 9

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Средства этой группы применяют для лечения болезни Паркинсона, а также при паркинсонизме различного происхождения.

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Наиболее частые проявления этой патологии - ригидность¹(резко повышенный тонус мышц), тремор (постоянное непроизвольное дрожание), гипокинезия²(скованность движений). Изменяются также походка и поза больного. Постепенно возникают психические нарушения, изменяется умственная деятельность. Этиология болезни Паркинсона неизвестна. Однако обнаружено, что при этом заболевании в базальных ядрах³, а также в черной субстанции снижается содержание дофамина, который

оказывает преимущественно тормозное влияние на неостриатум. Последний, как известно, участвует в регуляции функций спинного мозга. По современным представлениям недостаток дофамина представляет одну из наиболее важных причин двигательных и психических нарушений при синдроме паркинсонизма. В последние годы показана ведущая

¹ От лат. *rigidus* - твердый, негибкий.

² От греч. *hupo* - под, ниже, *kinesis* - движение.

³ В полосатом теле - *corpus striatum* (объединяет хвостатое ядро - *nucleus caudatus* и скорлупу - *putamen*; это так называемый неостриатум) и бледном шаре - *globus pallidus* (палеостриатум).

роль возникающего при этом дисбаланса дофаминергической и глутаматергической систем головного мозга. Как уже отмечено, при развитии болезни Паркинсона в нейронах черной субстанции снижается содержание дофамина, оказывающего тормозное влияние на нейроны неостриатума. На этом фоне превалирует стимулирующее влияние глутаматергических нейронов, что приводит к нарушению двигательной и психической функций. Возникают акинезия, тремор, ригидность и брадифрения¹. В связи с этим терапия болезни Паркинсона направлена на восстановление динамического равновесия между разными медиаторными системами, вовлеченными в регуляцию функций базальных ядер. Один из основных путей фармакотерапии паркинсонизма заключается в устранении дефицита дофамина в соответствующих ядрах. Воспользоваться для этой цели самим дофамином не представляется возможным, так как он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не попадает при обычных путях введения в ткани мозга. При паркинсонизме используют предшественник дофамина - L-ДОФА, который проходит через тканевые барьеры и затем в нейронах под влиянием фермента ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин. Повысить активность дофаминергической системы можно и веществами, оказывающими прямое стимулирующее влияние на дофаминовые рецепторы. Несомненный интерес представляют ингибиторы фермента MAO-B, инактивирующей дофамин в тканях мозга.

Весьма перспективны также вещества, блокирующие глутаматергические влияния. К числу таких препаратов относятся антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов, устраняющие стимулирующее влияние глутаматергических нейронов на базальные ядра и задерживающие дегенеративные изменения дофаминергических нейронов.

В функции ядер экстрапирамидной системы участвуют также холинергические нейроны. При недостатке дофамина преобладают стимулирующие холинергические влияния. Для устранения создавшегося при этом дисбаланса дофаминергических и холинергических влияний можно использовать центральные холиноблокаторы. Препараты этой группы восстанавливают нарушенное равновесие путем подавления холинергической передачи.

По принципу действия противопаркинсонические вещества разделяются на следующие основные группы.

¹ Брадифрения (от греч. *bradys* - медленный и *phren* - ум, разум) - замедление психических процессов (мышления, эмоций, речи).

I. *Вещества, активирующие дофаминергические влияния:*

1. Предшественник дофамина: леводопа.

2. Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы (дофаминомиметики): бромокриптин.

3. Ингибиторы MAO-B: селегилин.

II. *Вещества, угнетающие глутаматергические влияния:* мидантан.

III. *Вещества, угнетающие холинергические влияния:* циклодол.

Леводопа (*Levodopa*) является предшественником дофамина. Проникает через гематоэнцефалический барьер и затем в нейроны, где превращается в дофамин. Накапливаясь в базальных ганглиях, дофамин устраняет или ослабляет проявления паркинсонизма. Особенно заметно леводопа влияет на гипокинезию, менее - на ригидность, еще меньше - на тремор.

Леводопа относится к наиболее эффективным средствам для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (исключая паркинсонизм, вызванный лекарственными препаратами, в частности антипсихотическими средствами).

В желудочно-кишечном тракте препарат всасывается быстро и превращается в основном в дофамин.

Побочные эффекты наблюдаются довольно часто. Многие побочные эффекты связаны с образованием дофамина из леводопы в периферических тканях. Это можно уменьшить, комбинируя леводопу с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы, не проникающими через гематоэнцефалический барьер (например, с карбидопой). Выпускают препараты, содержащие леводопу с карбидопой (синемет - Sinemetum и др.). Эти сочетания увеличивают количество леводопы, поступающей в ЦНС¹.

Леводопа наиболее эффективна в течение 2-5 лет. Постепенно развивается привыкание, возникают дискинезия и другие побочные эффекты.

К стимуляторам дофаминовых рецепторов, используемым при лечении паркинсонизма, относится бромокриптин (Bromocriptin). Обладает отчетливой противопаркинсонической активностью, тормозит продукцию пролактина и гормона роста.

Как отмечалось, один из путей усиления дофаминергических влияний заключается в подавлении процессов инактивации до-

¹ Обычно (без ингибитора ДОФА-декарбоксилазы) в ЦНС поступает менее 1% всосавшегося количества леводопы.

фамина. По такому принципу действуют ингибиторы MAO-B. Избирательным ингибитором этого фермента является селегилин (Selegilin). Его действие необратимо, обычно его применяют в сочетании с леводопой.

К противопаркинсоническим веществам, угнетающим глутаматергические влияния, относится мидантан (Midantanum). По современным представлениям, мидантан блокирует глутаматные NMDA рецепторы и тем самым снижает чрезмерное стимулирующее влияние глутаматергических нейронов коры большого мозга на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточности дофамина.

Последняя группа противопаркинсонических средств представлена так называемыми *центральными холиноблокаторами*. Они подавляют стимулирующие холинергические влияния на базальные ганглии благодаря блокаде центральных холинорецепторов. Из таких препаратов широкое применение получил циклодол (Cyclodolum). Он оказывает как центральное, так и периферическое м-холиноблокирующее действие. Центральное действие способствует уменьшению или устранению двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы. Циклодол наиболее эффективно уменьшает тремор, в меньшей степени ригидность, мало влияет на гипокинезию.

Циклодол применяют при болезни Паркинсона, паркинсонизме, в том числе вызванном антипсихотическими средствами.

Все перечисленные противопаркинсонические препараты не относятся к средствам этиотропной терапии. Они лишь устраняют или ослабляют синдром паркинсонизма, поэтому лечебный эффект сохраняется только во время их применения.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. *Активируют дофаминергическую систему:*

1. Леводопа.
2. Циклодол.
3. Бромокриптин.

II. *Обладает противопаркинсонической активностью в результате центрального холиноблокирующего действия:*

1. Леводопа.
2. Мидантан.

3. Циклодол.

III. *Терапевтический эффект леводопы при паркинсонизме связывают с:*

1. Угнетением глутаматергических процессов в ЦНС.
2. Угнетением холинергических процессов в ЦНС.
3. Стимуляцией дофаминергических процессов в ЦНС.
4. Угнетением дофаминергических процессов в ЦНС.

IV. *Для усиления терапевтического действия и уменьшения побочных эффектов леводопы применяют:*

1. Антихолинэстеразные вещества.
2. Ингибиторы МАО.
3. Ингибиторы периферической ДОФА-декарбоксилазы.

V. *Комбинированный препарат леводопы с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы:*

1. Мидантан.
2. Циклодол.
3. Синемет.
4. Бромкриптин.

Правильные ответы:

I (1, 3).

II (3).

III (3).

IV (3).

V (3).

ГЛАВА 10 ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы применяют при нарушениях психической деятельности, психозах, а также при невротических и неврозоподобных расстройствах, сопровождающихся напряжением, беспокойством, страхом, тревогой и другими симптомами.

Широкое внедрение в медицинскую практику психотропных средств началось с середины XX века. Появилось множество препаратов, эффективных при различных психических расстройствах.

Открытие и внедрение в практику активных психотропных средств принципиально изменило лечение психических заболеваний. До появления этих препаратов возможности лечения таких больных были более чем ограничены (в основном использовали электрошок и инсулиновую кому). Кроме того, психотропные препараты существенно дополнили арсенал лекарственных средств, применяемых в других областях медицины - в терапии, анестезиологии, неврологии и др.

10.1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)¹

Препараты этой группы оказывают антипсихотическое и в той или иной степени выраженное седативное (успокаивающее) действие. Антипсихотический эффект проявляется в устранении

¹ От греч. *neurōn* - нерв, *leptos* - нежный, тонкий.

продуктивной симптоматики психозов (бред, галлюцинации) и замедлении развития заболевания. Психоседативное действие характеризуется общим успокоением - устранением аффективных реакций, снижением беспокойства, тревоги, двигательной активности.

Механизм антипсихотического действия недостаточно выяснен. Предполагают, что эффект большинства препаратов данной группы связан с блоком дофаминовых D₂-рецепторов лимбической системы.

Влиянием на дофаминергическую систему объясняется также способность антипсихотических средств давать столь типичный для них побочный эффект, как экстрапирамидные нарушения. В этом случае все события разыгрываются в неостриатуме, где

локализуется множество рецепторов, чувствительных к дофамину, которые блокируют антипсихотические средства.

С блокадой дофаминовых рецепторов связан также ряд других эффектов антипсихотических средств (табл. 10.1).

Таблица 10.1. Некоторые эффекты, связанные с блокирующим действием антипсихотических средств на дофаминовые рецепторы головного мозга

Локализация дофаминовых рецепторов	Основные эффекты
Мезолимбическая и мезокортикальная системы	Антипсихотический эффект. Эмоциональная индифферентность. Депрессия
Гипоталамус – гипофиз	Снижение температуры тела. Галакторея (повышается выделение пролактина)
Экстрапирамидная система	Явления паркинсонизма; поздняя дискинезия
Хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра	Противорвотный эффект

Антипсихотические препараты подразделяют на так называемые «типичные» и «атипичные». «Типичные» препараты нарушают функции экстрапирамидной системы (возникают паркинсонизм и другие двигательные нарушения). При применении «атипичных» нейролептиков этот крайне отрицательный эффект наблюдается относительно редко и нерезко выражен. Основой этих различий является несколько иной спектр рецепторного действия, в частности, в отношении разных подтипов дофаминовых рецепторов. К указанным группам относятся следующие препараты.

А. «Типичные» антипсихотические средства: аминазин, трифтазин, галоперидол. Б. «Атипичные» антипсихотические средства: сульпирид, клозапин.

Один из основных представителей группы А - аминазин (Aminazinum). Он оказывает антипсихотическое и седативное действия, а также может вызывать экстрапирамидные расстройства (при длительном применении). В больших дозах аминазин вызывает гипнотический эффект: наступает поверхностный сон, легко прерываемый внешним раздражением. Кроме того, аминазин понижает двигательную активность (миорелаксирующее действие).

Аминазин оказывает угнетающее действие на центр терморегуляции. Сочетание аминазина с физическим охлаждением обуславливает выраженное снижение температуры тела.

Аминазин оказывает отчетливое противорвотное действие. Он способен потенцировать действие ряда нейротропных средств - средств для наркоза, опиоидных анальгетиков.

Аминазин влияет и на периферическую иннервацию. Наиболее выражено его α -адреноблокирующее действие, приводящее к снижению артериального давления. Кроме того, аминазин имеет некоторые м-холиноблокирующие (атропиноподобные) свойства.

Трифтазин (Triftazinum) по сравнению с аминазином оказывает более избирательное антипсихотическое и менее выраженное седативное действия. По противорвотной активности превосходит аминазин, но его гипотензивное, адреноблокирующее и миорелаксирующее действия выражены в меньшей степени. Чаще возникают экстрапирамидные расстройства.

Большой интерес в качестве антипсихотического средства представляет галоперидол (Haloperidolum). Его действие наступает относительно быстро и продолжается долго. Высокая антипсихотическая активность галоперидола сочетается с умеренным седативным эффектом.

Галоперидол в небольших дозах блокирует дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра. Потенцирует действие средств для наркоза и опиоидных анальгетиков. Из побочных эффектов галоперидол наиболее часто вызывает нарушения экстрапирамидной системы.

К «атипичным» антипсихотическим средствам относятся сульпирид (Sulpiride) и клозапин (Clozapine). Они обладают высокой психотропной активностью и по сравнению с «типичными» антипсихотическими средствами значительно реже вызывают экстрапирамидные расстройства.

Антипсихотические средства назначают при психозах (особенно с выраженным возбуждением, аффективными реакциями, агрессивностью, бредом, галлюцинациями). Кроме того, они могут быть полезны в комплексном лечении лекарственной зависимости,

вызванной опиоидными анальгетиками и этиловым спиртом. Их применяют также как противорвотные средства и при стойкой икоте. Практическое значение имеет способность антипсихотических средств потенцировать действие средств для наркоза и опиоидных анальгетиков.

При длительном использовании большинства антипсихотических средств к ним развивается привыкание. Лекарственной зависимости не возникает.

10.2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессантами называют вещества, применяемые для лечения депрессий.

Они представлены следующими группами.

I. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов

1. *Неизбирательного действия, блокирующие обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина:*

имизин, амитриптилин.

2. *Избирательного действия:*

А. Блокирующие обратный нейрональный захват серотонина - флуоксетин.

Б. Блокирующие обратный нейрональный захват норадреналина - мапротилин.

II. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

1. *Неизбирательного действия (ингибиторы МАО-А и МАО-В):* ниаламид, трансамин.

2. *Избирательного действия (ингибиторы МАО-А):* моклобемид.

Большое распространение в медицинской практике получили препараты группы Одним из их представителей является имизин (Imizinum). Он оказывает выраженное антидепрессивное действие, которое сочетается со слабым седативным эффектом. Вместе с тем при определенных состояниях выявляется и психостимулирующий компонент (некоторая возбужденность, эйфоричность, может быть бессонница).

Амитриптилин (Amitriptyline) по фармакодинамике и фармакокинетике сходен с имизином. Наряду с антидепрессивной активностью у амитриптилина имеются выраженные психоседативные свойства. Стимулирующее действие у него отсутствует. Амитриптилин относится к наиболее активным антидепрессивным средствам.

Отмеченные препараты действуют неизбирательно на нейрональный захват серотонина и норадреналина. Созданы препараты избирательного действия. Так, синтезированы соединения, преимущественно угнетающие нейрональный захват серотонина. Один из таких препаратов - флуоксетин (Fluoxetine), обладает высокой антидепрессивной активностью, аналогичной таковой амитриптилина. От амитриптилина отличается незначительным седативным действием и обычно некоторым психостимулирующим эффектом. Флуоксетин получил широкое применение при лечении депрессивных состояний.

Синтезирован препарат, избирательно блокирующий нейрональный захват норадреналина - мапротилин (Maprotiline). По фармакологическим свойствам и показаниям сходен с имизином.

Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО подразделяются на препараты неизбирательного и избирательного действия.

Неизбирательные ингибиторы МАО (влияют на МАО-А и МАО-В) применяют относительно редко вследствие довольно высокой токсичности.

Ингибиторы МАО угнетают процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, что приводит к их накоплению в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство препаратов этой группы необратимо блокируют МАО. В связи с этим для

восстановления МАО она должна быть синтезирована заново, что требует значительного времени (до 2 нед).

На фоне действия ингибиторов МАО резко усиливается прессорный эффект симпатомиметиков (эфедрина, тирамина), в том числе содержащихся в пищевых продуктах (например, в сыре имеются существенные количества тирамина¹). Эти вещества способствуют выбросу из адренергических окончаний избыточных количеств норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО. При этом возникает гипертензивный криз².

Неизбирательные ингибиторы МАО обладают относительно высокой токсичностью. Это проявляется главным образом в отношении печени (могут вызывать тяжелые гепатиты). Кроме того, они возбуждают ЦНС, что становится причиной бессонницы и иногда тремора и судорог.

Из ингибиторов МАО неизбирательного действия применяют ниаламид, трансамин. Ниаламид(Nialamidum), производное гидра-

¹ В обычных условиях тирамин в значительной степени инактивируется МАО, которая находится также в стенке кишечника и в печени.

² Такое взаимодействие неизбирательных ингибиторов МАО с симпатомиметиками пищевого происхождения нередко называют «эффектом сыра» (англ. - cheese effect).

зина, обладает низкой антидепрессивной активностью. Однако его токсическое влияние на печень и другие побочные эффекты выражены в небольшой степени, что составляет несомненное достоинство препарата. К другому классу химических соединений («негидразиновых») относится трансамин(Transaminum). Трансамин - сильный необратимый ингибитор МАО.

В последние годы привлекли внимание *препараты, обратимо ингибирующие преимущественно МАО-А*. К ним относятся моклобемид (Moclobemide). Он действует более кратковременно, чем необратимые ингибиторы МАО. Кроме того, при его применении снижается вероятность развития гипертензивного криза при взаимодействии с симпатомиметиками пищевого происхождения (например, с тирамином).

10.3. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАНИЙ

При лечении маний¹ можно использовать антипсихотические средства и соли лития. Антипсихотические средства эффективны не только при маниях, но и вообще при ажитированных² состояниях различного происхождения. Действие этих препаратов проявляется в общем угнетении, апатичности и сонливости. Соли лития действуют более специфично. При маниях они в той или иной степени нормализуют психическое состояние, но не вызывают общей заторможенности.

Одно из важнейших показаний к применению солей лития - лечение маний. От антипсихотических средств соли лития отличаются более медленным развитием эффекта (2-3 нед) и более избирательным действием в отношении маний, отсутствием выраженного седативного эффекта (не вызывают вялости, апатичности).

Большое значение имеет эффективность солей лития для профилактики маний, а также депрессий (при маниакально-депрессивном психозе).

Следует учитывать малую терапевтическую широту солей лития (терапевтический индекс соответствует 2-3). При применении солей лития необходим регулярный контроль их содержания в крови.

В медицинской практике применяют различные соли лития, наиболее распространен лития карбонат (Lithii carbonas). Его назначают только внутрь.

¹ Мания - болезненно повышенное возбужденное состояние; одна из фаз маниакально-депрессивного психоза (от греч. mania - безумие).

² Ажитация (от франц. agitation) - сильное волнение, возбужденное состояние.

10.4. АНКСИОЛИТИКИ¹ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ²)

Основной эффект этих веществ - анксиолитический (транквилизирующий). Он проявляется в уменьшении внутреннего напряжения, устранении беспокойства, тревоги, страха. Кроме того, большинство анксиолитиков оказывают седативное (успокаивающее) действие. Анксиолитики применяют главным образом при невротических и неврозоподобных (реактивных) состояниях.

На вегетативную иннервацию большинство этих препаратов не влияют; анксиолитики не вызывают экстрапирамидных нарушений.

Анксиолитики представлены следующими группами препаратов.

1. *Агонисты бензодиазепиновых рецепторов* (диазепам, феназепам и др.).

2. *Агонисты серотониновых рецепторов* (буспирон).

Наиболее широко применяется 1-я группа веществ. По химическому строению это производные бензодиазепаина. Поэтому специфические рецепторы, с которыми они связываются, и называют «бензодиазепиновыми».

Бензодиазепины обладают выраженными анксиолитическим (противотревожным) и седативным свойствами. Уменьшая эмоциональное напряжение, они также способствуют наступлению сна³. Психотропное действие этих препаратов объясняют в основном их влиянием на лимбическую систему.

Механизм действия бензодиазепинов связан с тем, что они являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, которые тесно связаны с ГАМК_A-рецепторами. Это проявляется в угнетении нейрональной активности.

Один из наиболее эффективных анксиолитиков - феназепам (Phenazepamum). По анксиолитическому и снотворному действию он превосходит диазепам (Diazepamum).

Выделяют бензодиазепины с выраженным анксиолитическим действием и отсутствием или минимальным седативно-гипнотическим эффектом. Такие препараты иногда обозначают как «дневные анксиолитики (транквилизаторы)». К их числу можно отнести мезапам (Mezapamum).

Бензодиазепины вызывают миорелаксацию в результате угнетения спинальных полисинаптических рефлексов (такие вещества относят к центральным миорелаксантам). Бензодиазепины обладают

¹ От лат. *anxius* - тревожный, полный боязни, охваченный страхом; от греч. *lysis* - растворение.

² От лат. *tranquillum* - спокойный, покой.

³ У нитразепама седативные свойства настолько сильно выражены, что его применяют в основном при нарушениях сна (см. главу 6).

противосудорожной активностью, потенцируют угнетающее влияние на ЦНС веществ наркотического типа действия, в больших дозах могут вызывать амнезию.

При длительном приеме бензодиазепинов развивается привыкание, возможно возникновение лекарственной зависимости (психической и физической).

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является флумазенил (Flumazenil). Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет или ослабляет большинство центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков.

К агонистам серотониновых рецепторов относится буспирон (Buspirone). Обладает высоким сродством к серотониновым рецепторам головного мозга. Анксиолитическая активность близка к таковой диазепама. Эффект развивается медленно. Седативное, противосудорожное и мышечно-расслабляющее действия отсутствуют. У буспирона мало выражена способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость.

Анксиолитики применяют главным образом при неврозах и неврозоподобных состояниях, для премедикации перед хирургическими вмешательствами, широко используют при бессоннице. Бензодиазепины эффективны при эпилептическом статусе (вводят внутривенно), неврологических нарушениях, сопровождающихся гипертонусом скелетных мышц. Лицам, профессии которых требуют особого внимания и быстрых реакций (например, водителям транспорта), назначать бензодиазепины в течение дня не следует.

10.5. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

К седативным (успокаивающим) средствам относятся соли брома (бромиды), препараты валерианы, пустырника. Все они оказывают умеренное успокаивающее действие.

Из *солей брома* обычно применяют натрия бромид (Natrii bromidum). Основное действие связывают с усилением процессов торможения в коре головного мозга. Эффект бромидов зависит от типа и функционального состояния нервной системы. Бромиды применяют при

неврозах, повышенной раздражительности, бессоннице. В связи с медленным выведением из организма бромиды кумулируют и могут быть причиной хронического отравления - *бромизма*.

В качестве успокаивающих средств широко используют *препараты валерианы* (например, настойку валерианы - *Tinctura Valerianae*) из корневища и корней валерианы лекарственной.

Седативными свойствами обладают также *препараты пустырника* (настойка пустырника - *Tinctura Leonuri* и др.). Показания к приме-

нению препаратов пустырника аналогичны таковым для препаратов валерианы.

10.6. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы¹ повышают настроение, способность к восприятию внешних раздражений, психомоторную активность. Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность в сне².

Активным психостимулирующим средством является сиднокарб (*Sydnocarbum*). Его эффект развивается постепенно и сохраняется длительное время. Механизм психостимулирующего действия, очевидно, связан с активацией норадренергической системы.

К группе психостимуляторов относится также кофеин (*Coffeinum*). Это алкалоид, содержащийся в листьях чая, в семенах кофе, какао, колы и в других растениях. Кофеин сочетает в себе психостимулирующие и аналептические свойства. Особенно выражено прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга. Кофеин стимулирует психическую деятельность, повышает умственную и физическую работоспособность, двигательную активность, ускоряет реакции. После его приема появляется бодрость, временно устраняются или уменьшаются утомление, сонливость.

Аналептическая активность (см. гл. 11) связана с влиянием кофеина на центры продолговатого мозга. Он прямо стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.

Значительное место в фармакодинамике кофеина занимает его влияние на сердечно-сосудистую систему. Оно складывается из периферических и центральных эффектов. Так, кофеин оказывает прямое стимулирующее влияние на миокард. Однако одновременно возбуждаются центры блуждающих нервов, поэтому конечный эффект будет зависеть от преобладания того или иного влияния. Обычно изменения в деятельности сердца (если они вообще возникают) невелики. В больших дозах кофеин вызывает тахикардию (т.е. преобладает его периферическое действие) и иногда аритмию.

Центральный и периферический компоненты действия кофеина проявляются и в отношении сосудистого тонуса. Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов, а при непосредственном влиянии на гладкие мышцы сосудов снижает их тонус.

Кофеин неоднозначно воздействует на разные сосудистые области. Так, например, коронарные сосуды чаще расширяются (особенно

¹ Синонимы: психотоники, психоаналептики, психомоторные стимуляторы.

² Средства, взбадривающие утомленный организм, получили название «допинг» (от англ. to dore - давать наркотики).

если сердечный выброс увеличен), а мозговые сосуды несколько тонизируются. Последнее, по-видимому, объясняет благоприятное влияние кофеина при мигрени.

Еще более сложно изменяется артериальное давление, так как оно зависит от кардиотропных и сосудистых эффектов кофеина. Обычно если исходное артериальное давление было нормальным, кофеин не изменяет или очень незначительно повышает его. Если препарат был введен на фоне гипотензии, то артериальное давление повышается (нормализуется).

Кофеин повышает основной обмен, увеличивает гликогенолиз, вызывая гипергликемию, повышает липолиз (содержание свободных жирных кислот в плазме увеличивается).

Под влиянием кофеина повышается секреция желез желудка.

Кофеин несколько повышает диурез, что связано с угнетением реабсорбции ионов натрия и воды в почечных канальцах. Кроме того, кофеин расширяет сосуды почек и увеличивает фильтрацию в почечных клубочках. Кофеин хорошо всасывается из кишечника (в том числе из

толстой кишки). При длительном применении кофеина развивается маловыраженное привыкание. Возможно возникновение психической зависимости.

Кофеин применяют для стимуляции психической деятельности, при утомлении, мигрени, гипотензии.

10.7. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА¹

К этой группе относят вещества, которые активируют высшие интегративные функции головного мозга. Ноотропы благоприятно влияют на обучение и память при их нарушении. Ноотропные средства применяют с целью восстановления указанных функций при их недостаточности в результате дегенеративных поражений головного мозга, гипоксии, травмы головного мозга, инсульта, интоксикации, при неврологическом дефиците у умственно отсталых детей, при болезни Альцгеймера и т.д. Многие ноотропные средства обладают выраженной противогипоксической активностью.

На высшую нервную деятельность здоровых животных и психику здорового человека эти препараты не влияют.

В условиях патологии ноотропы благоприятно влияют на обменные (энергетические) процессы мозга.

К группе ноотропных средств относятся пирацетам, аминалон, пантогам, пиридитол и др. Наиболее широкое распространение получил пирацетам.

¹ От греч. *noos* - душа, мысль; *tropos* - направление.

Пирацетам (*Piracetamum*) является циклическим производным ГАМК. Стимулирует умственную деятельность (мышление, обучение, память) при ее недостаточности, вызывает антигипоксический эффект. Устойчивость тканей мозга к гипоксии при этом возрастает. Кроме того, пирацетам оказывает умеренное противосудорожное действие, препятствуя распространению судорожной активности.

Пирацетам применяют при умственной недостаточности, связанной с хроническими сосудистыми и дегенеративными поражениями головного мозга (при старческом слабоумии, атеросклерозе, алкоголизме, травме черепа и т.п.), у умственно отсталых детей.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. Антипсихотические средства:

1. Аминазин.
2. Ниаламид.
3. Галоперидол.
4. Амитриптилин.
5. Трифтазин.
6. Имизин.
7. Лития карбонат.

II. Эффекты антипсихотических средств (аминазина, галоперидола):

1. Антипсихотический.
2. Седативный.
3. Повышение двигательной активности.
4. Снижение двигательной активности.
5. Противорвотное действие.
6. Потенцирование действия средств для наркоза и опиоидных анальгетиков.
7. Антагонизм со средствами для наркоза и опиоидными анальгетиками.

III. Основной механизм нарушения дофаминергических процессов в ЦНС под влиянием антипсихотических средств:

1. Истощение запасов медиатора в окончаниях дофаминергических волокон.
2. Блокада дофаминовых рецепторов.

IV. Возможный побочный эффект при длительном применении антипсихотических средств (аминазин, галоперидол):

1. Лекарственная зависимость (физическая).

2. Экстрапирамидные расстройства.

V. Для коррекции экстрапирамидных нарушений, вызываемых антипсихотическими средствами, применяют:

1. Леводопа.
2. Циклодол.
3. Бромокриптин.
4. Депренил.

VI. Редко вызывают нарушения функции экстрапирамидной системы:

1. Аминазин.
2. Сульпирид.
3. Трифтазин.
4. Клозапин.

VII. Антидепрессанты:

1. Сульпирид.
2. Амитриптилин.
3. Аминазин.
4. Галоперидол.
5. Ниаламид.
6. Трифтазин.
7. Имизин.

VIII. Основной механизм стимуляции моноаминергических процессов в ЦНС под влиянием ниаламида:

1. Прямое возбуждение адрено- и серотониновых рецепторов.
2. Угнетение активности MAO.
3. Угнетение обратного нейронального захвата моноаминов.

IX. Основной механизм стимуляции моноаминергических процессов в ЦНС под влиянием антидепрессанта имизин:

1. Прямое возбуждение адрено- и серотониновых рецепторов.
2. Угнетение активности MAO.
3. Угнетение обратного нейронального захвата моноаминов.

X. Избирательно блокирует обратный нейрональный захват серотонина:

1. Имизин.
2. Флуоксетин.
3. Амитриптилин.

XI. Избирательно и обратимо ингибирует MAO-A:

1. Ниаламид.
2. Моклобемид.
3. Трансамин.

XII. Соли лития применяют:

1. Для купирования маниакального возбуждения.
2. Для лечения невротозов.
3. Для предупреждения приступов маниакально-депрессивного психоза.

XIII. Анксиолитики:

1. Аминазин.
2. Галоперидол.
3. Диазепам.
4. Феназепам.
5. Буспирон.

XIV. Эффекты анксиолитиков из группы производных бензодиазепина:

1. Анксиолитический.
2. Снотворный.
3. Снижение тонуса скелетной мускулатуры.

4. Потенцирование действия средств для наркоза и опиоидных анальгетиков.
5. Антагонизм со средствами для наркоза и опиоидными анальгетиками.
6. Противосудорожный.

XV. *Анксиолитическое действие диазепам связывают:*

1. С взаимодействием с адренорецепторами.
2. С взаимодействием с холинорецепторами.
3. С взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами.

XVI. *Побочные эффекты, возможные при терапии анксиолитиками:*

1. Нарушение координации движений.
2. Сонливость.
3. Снижение тонуса скелетной мускулатуры.
4. Лекарственная зависимость.
5. Экстрапирамидные расстройства.

XVII. *Психостимулирующие средства:*

1. Пирацетам.
2. Сиднокарб.
3. Кофеин.

XVIII. *Антагонист анксиолитиков бензодиазепинового ряда:*

1. Амитриптилин.
2. Флумазенил.
3. Галоперидол.

XIX. *Эффекты пирацетама:*

1. Повышает умственную и физическую работоспособность при однократном применении.
2. Не влияет на умственную и физическую работоспособность при однократном применении.
3. В случае нарушения мозговой деятельности при длительном применении улучшает память, облегчает обучение, повышает психическую активность.

XX. *Ноотропные средства применяют:*

1. Для временной стимуляции работоспособности.
2. Для лечения детей с отставанием в умственном развитии.
3. Для устранения умственной недостаточности, связанной с нарушениями мозгового кровообращения различной этиологии.

Правильные ответы:

I (1, 3, 5).

II (1, 2, 4, 5, 6).

III (2).

IV (2).

V (2).

VI (2, 4).

VII (2, 5, 7).

VIII (2).

IX (3).

X (2).

XI (2).

XII (1, 3).

XIII (3, 4, 5).

XIV (1, 2, 3, 4, 6).

XV (3).

XVI (1, 2, 3, 4).

XVII (2, 3).

XVIII (2).

XIX (2, 3).

XX (2, 3).

ГЛАВА 11

АНАЛЕПТИКИ

Аналептики¹ являются стимуляторами ЦНС неизбирательного действия. Они либо усиливают процесс возбуждения, облегчая межнейронную (синаптическую) передачу нервных импульсов, либо подавляют тормозные механизмы. Аналептики действуют практически на всех уровнях ЦНС. Однако каждый препарат имеет более выраженную тропность в отношении определенных отделов ЦНС. Так, например, одни вещества влияют преимущественно на центры продолговатого мозга (коразол, бемеград, кордиамин), другие - на спинной мозг (стрихнин). У кофеина, который может рассматриваться и в группе аналептиков, преобладает психостимулирующий эффект, связанный с его влиянием на кору головного мозга.

Аналептики повышают возбудимость центра дыхания. Соответственно увеличивается его чувствительность к гуморальным раздражителям (двуокись углерода) и нервным стимулам. Ряд препаратов (бемеград - *Bemegridum*, камфора - *Camphora*) оказывают прямое стимулирующее влияние на центр дыхания. У некоторых аналептиков центральное действие дополняется рефлекторным (с хеморецепторов синокаротидной зоны). К таким веществам относится кордиамин (*Cordiaminum*), а также углекислота. Возбуждение аналептиками дыхательного центра приводит к повышению

¹ От греч. *analambano* - поднимать, укреплять.

частоты дыхания и увеличению амплитуды дыхательных движений.

Аналептики возбуждают не только дыхательный, но и сосудодвигательный центр. Их введение приводит к увеличению общего периферического сопротивления сосудов и повышению артериального давления. Кровообращение в целом улучшается. Это проявляется главным образом при пониженном артериальном давлении. Прямого влияния на сердце аналептики, за исключением камфоры и кофеина, не оказывают.

По аналептической активности препараты можно расположить следующим образом: бемеград → кордиамин → камфора.

Аналептики являются функциональными антагонистами веществ наркотического типа и могут способствовать выведению из состояния наркоза (так называемое пробуждающее действие аналептиков). Однако этот эффект наблюдается при введении аналептиков в значительных дозах, в которых они могут вызывать судороги. В связи с этим «пробуждающее действие» аналептиков при отравлениях веществами наркотического типа практического значения не имеет. В этом случае их применение определяется только аналептическим действием, связанным с возбуждением центров продолговатого мозга. Вместе с тем стимуляторы ЦНС можно использовать для ускорения восстановления психомоторных реакций в посленаркозном периоде (аналептик при этом вводят на «выходе» из наркоза).

Для аналептического действия препараты обычно вводят парентерально.

Аналептики применяют при легких отравлениях средствами для наркоза, спиртом этиловым, а также при нарушениях внешнего дыхания другой этиологии, например при асфиксии новорожденных. Кордиамин и камфору используют также при сердечно-сосудистой недостаточности, хотя их эффективность при этой патологии признают не все.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

ГЛАВА 12

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В этой главе рассматриваются: стимуляторы дыхания; противокашлевые средства; отхаркивающие средства; средства, применяемые при бронхоспазме.

12.1. СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

По основной направленности действия стимуляторы дыхания подразделяются на следующие группы (рис. 12.1).

1. Средства, непосредственно активирующие центр дыхания:

бемегрид, кофеин.

2. Средства, стимулирующие дыхание рефлекторно:

цититон.

3. Средства смешанного действия: кордиамин, карбоген.

К средствам, оказывающим прямое возбуждающее влияние на центр дыхания, относятся аналептики бемегрид, кофеин. Помимо стимуляции дыхательного центра, кофеин вызывает психостимулирующий эффект.

Рефлекторно действующие стимуляторы дыхания - н-холиномиметики (цититон и др.). Они возбуждают н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда импульсы поступают в продолговатый мозг, активируя дыхательный центр. Действуют кратковременно (несколько минут).

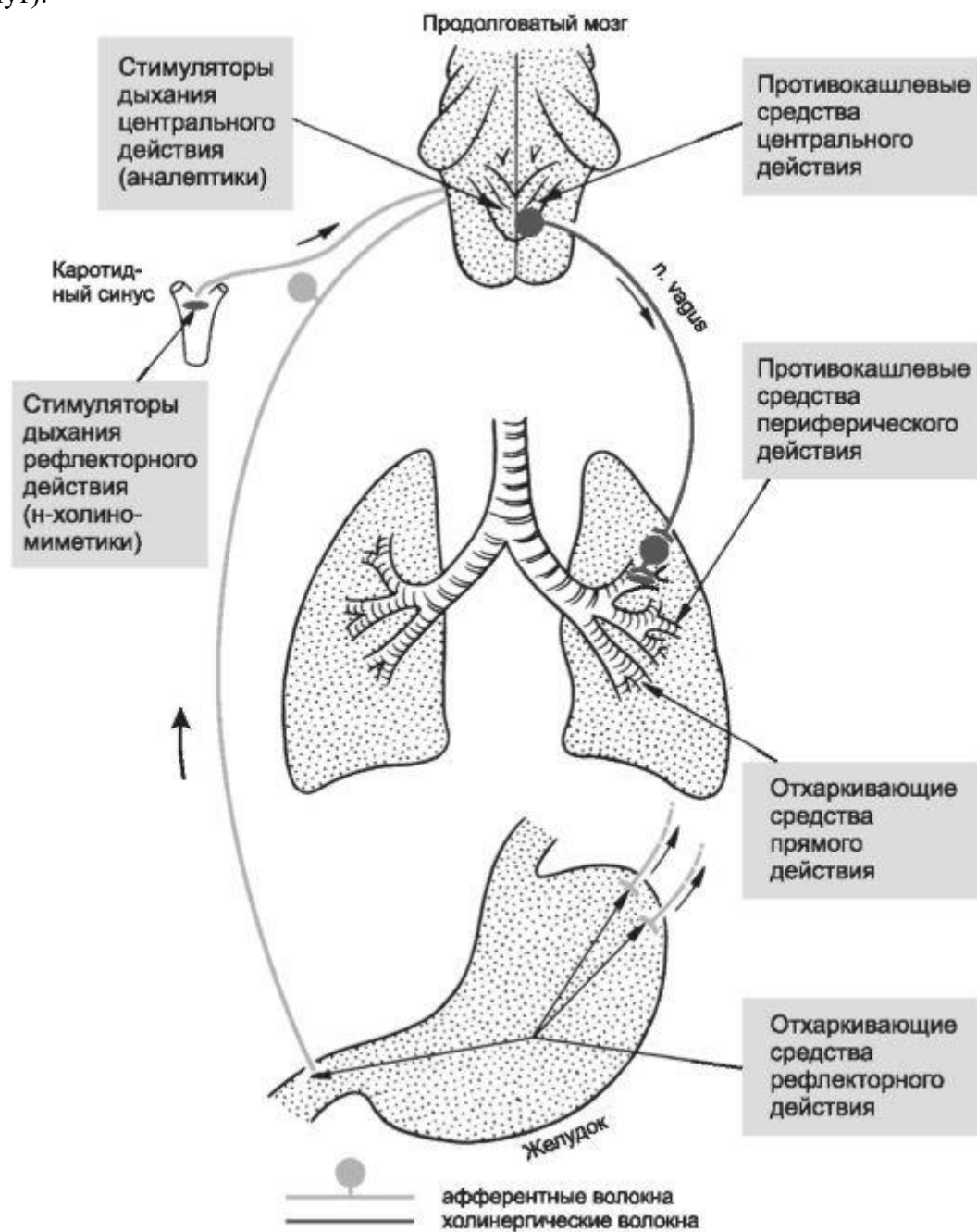


Рис. 12.1. Основная направленность действия веществ, влияющих на функции органов дыхания

У средств смешанного действия центральный эффект дополняется стимулирующим влиянием на хеморецепторы синокаротидной зоны. К ним относятся

аналептик кордиамин и углекислота (последняя является физиологическим стимулятором дыхания). В медицинской практике применяют карбоген (Carbogenum) (смесь 93-95% кислорода и 5-7% двуокиси углерода).

Стимуляторы дыхания применяют при легких отравлениях опиоидными анальгетиками, окисью углерода, при асфиксии новорожденных, для восстановления легочной вентиляции в посленар-

козном периоде и т.д. Следует иметь в виду, что н-холиномиметики эффективны только при сохраненной возбудимости дыхательного центра (например, при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом). В целом, стимуляторы дыхания используют редко. При гипоксических состояниях обычно предпочитают прибегать к искусственной вентиляции легких.

12.2. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Выделяют две группы противокашлевых средств.

I. Средства центрального действия

А. *Опиоидные препараты (наркотического типа действия)*: кодеин, этилморфина гидрохлорид. Б. *Неопиоидные («ненаркотические») препараты*: глауцина гидрохлорид, тусупрекс.

II. Средства периферического действия: либексин.

Препараты центрального действия угнетают кашлевой центр в продолговатом мозгу.

Кодеин (Codeinum) является алкалоидом опия (группа морфина). Обладает выраженной противокашлевой активностью. Длительное применение кодеина сопровождается развитием привыкания и в некоторых случаях лекарственной зависимости (психической и физической).

Этилморфина гидрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum) по влиянию на кашлевой центр аналогичен кодеину, но несколько более активен.

Препараты, более избирательно угнетающие кашлевой центр и не вызывающие лекарственной зависимости, называют *неопиоидными (ненаркотическими) противокашлевыми средствами*. К ним относится глауцина гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum), тусупрекс (Tusuprex).

К *противокашлевым средствам периферического действия* относится либексин (Libexinum). Механизм его действия связывают с анестезирующим влиянием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей.

При сухости слизистой оболочки бронхов, при вязком и густом секрете бронхиальных желез уменьшить кашель можно путем увеличения секреции желез слизистой оболочки бронхов, а также разжижением секрета. С этой целью назначают отхаркивающие средства.

12.3. ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Эти вещества облегчают отделение слизи (мокроты), продуцируемой бронхиальными железами. Имеются отхаркивающие средства (см. рис. 12.1) прямого и рефлекторного действия.

К отхаркивающим средствам *прямого действия* относятся *муколитические*¹ средства (разжижающие секрет) и препараты, оказывающие прямое действие на железы слизистой оболочки бронхов.

Эффективным муколитическим препаратом является ацетилцистеин (Acetylcysteinum). Уменьшает вязкость мокроты.

Амброксол (Ambroxolum) и бромгексин (Bromhexinum) вызывают разжижение мокроты. Кроме того, они стимулируют продукцию сурфактанта (эндогенного поверхностно-активного вещества, образующегося в альвеолярных клетках). При этом нормализуется секреция бронхиальных желез, уменьшается вязкость мокроты, облегчается ее выделение из бронхов.

В качестве муколитических средств применяют также препараты протеолитических ферментов: трипсин кристаллический (Trypsinum crystallisatum), химотрипсин кристаллический (Chymotrypsinum crystallisatum) и др.

Прямое действие на железы слизистой оболочки бронхов оказывает калия йодид (Kalii iodidum). Всасываясь в желудочно-кишечном тракте, он выделяется бронхиальными железами. При этом усиливается их секреция и улучшается отхождение мокроты.

Рефлекторно действуют препараты ипекакуаны и препараты термопсиса (настои, экстракты). Содержащиеся в них алкалоиды при введении внутрь вызывают раздражение рецепторов желудка. При этом рефлекторно увеличивается секреция бронхиальных желез, повышается активность мерцательного эпителия, усиливаются сокращения мышц бронхов. Мокрота становится более обильной, менее вязкой, и ее отделение с кашлем облегчается.

Отхаркивающее действие оказывают многие вещества растительного происхождения, например препараты корня алтея, истода, солодки, плодов аниса и др. Определенный эффект дают терпингидрат, натрия бензоат, натрия гидрокарбонат.

12.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХОСПАЗМАХ

В обычных условиях тонус мышц бронхов поддерживает парасимпатическая иннервация (в гладкомышечных клетках находятся м-холинорецепторы, возбуждение которых приводит к бронхоспазу).

¹ От лат. *mucus* - слизь.

Симпатическая иннервация бронхов отсутствует. Однако в бронхах имеются неиннервируемые β_2 -адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается расширением бронхов.

По современным представлениям в развитии бронхоспастических состояний, в том числе бронхиальной астмы, важную роль играет аллергическое воспаление. В его формировании участвуют так называемые медиаторы воспаления, которые продуцируются в тучных клетках, в клетках эпителия бронхов, в макрофагах альвеол (гистамин, аденозин, лейкотриены, простагландины и др.). Они оказывают бронхоспастическое действие, вызывают отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию слизи. Для лечения бронхоспастических состояний применяют не только бронхолитики, но и средства с противовоспалительной и противоаллергической активностью. Препараты, применяемые для лечения бронхиальной астмы и других бронхоспастических состояний, представлены следующими группами.

I. Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)

1. Вещества избирательно или неизбирательно стимулирующие β_2 -адренорецепторы:

- а) β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол);
- б) β_1 , β_2 -адреномиметики (изадрин);
- в) α , β -адреномиметики (адреналина гидрохлорид).

2. Вещества, блокирующие м-холинорецепторы - м-холиноблокаторы (ипратропия бромид, атропина сульфат, метацин).

3. Вещества, действующие непосредственно на гладкие мышцы - спазмолитики миотропного действия (теофиллин, эуфиллин).

II. Средства, обладающие противовоспалительной и противоаллергической активностью

1. Стероидные противовоспалительные средства (беклометазон, триамцинолон).

2. Противоаллергические средства (кромолин-натрий, кетотифен).

3. Средства, влияющие на систему лейкотриенов:

- а) ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон);
- б) блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст).

При бронхоспазмах широко применяют β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол). Они возбуждают преимущественно β_2 -адренорецепторы (рис. 12.2). Их применяют ингаляционно для купирования и предупреждения бронхоспазмов. Достоинством названных препаратов является достаточно высокая избирательность в отношении β_2 -адренорецепторов, в связи с чем они редко

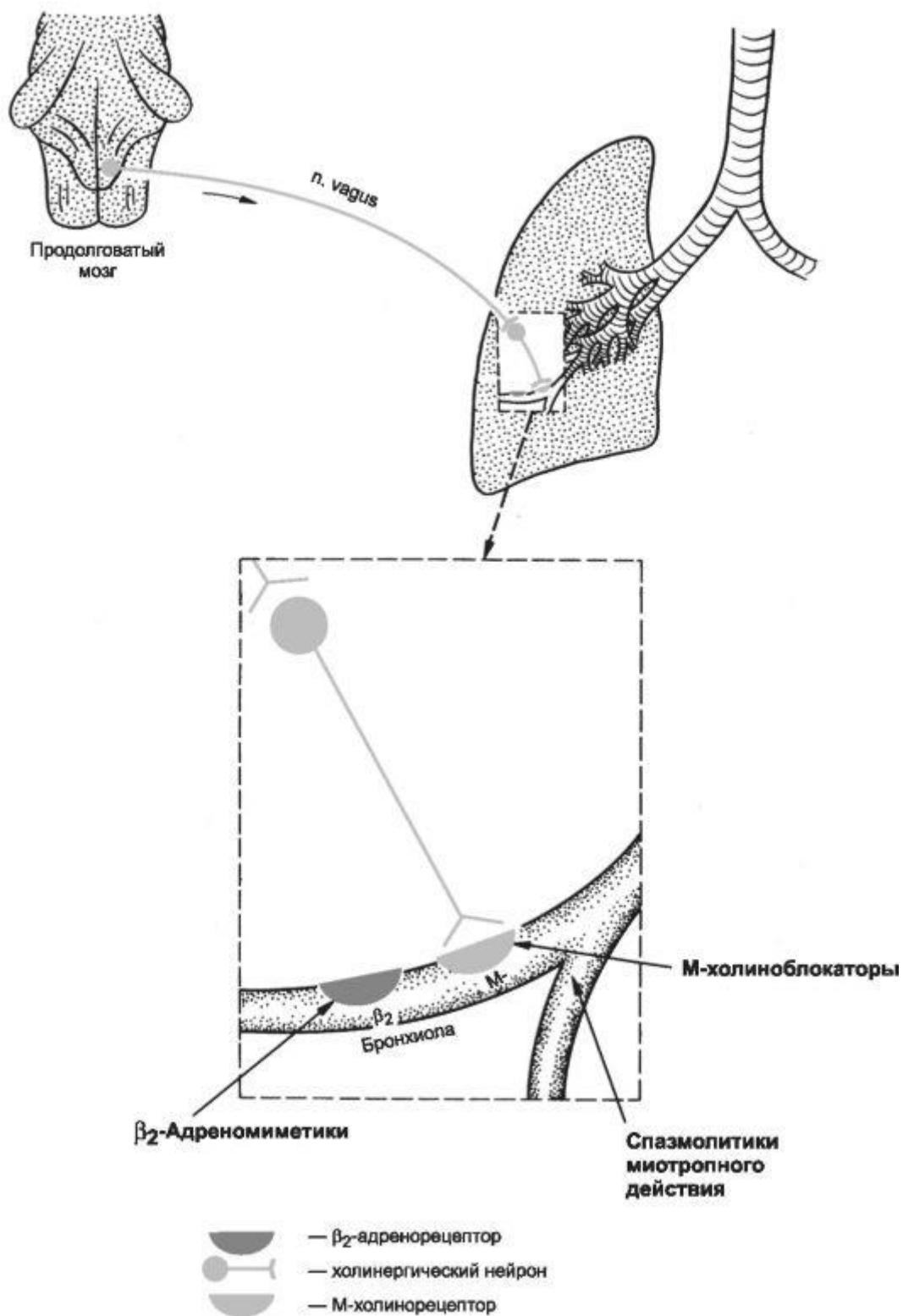


Рис. 12.2. Основная направленность бронхолитических средств вызывают нежелательные эффекты, связанные с возбуждением β адренорецепторов сердца. β_1 , β_2 -Адреномиметик изадрин также эффективный бронхолитик. Однако в настоящее время его применяют реже, поскольку изадрин может вызывать тахикардию, а также аритмии (β_1 -адреномиметическое действие).

При бронхоспазмах иногда используют α , β -адреномиметик адреналин. При подкожном введении он быстро купирует спазм бронхов разной этиологии, а также уменьшает отек слизистой оболочки. Действует непродолжительно.

В качестве бронхолитика иногда используют симпатомиметик эфедрин (α -, β -адреномиметик непрямого действия). Обычно применяется с профилактической целью. Следует учитывать, что к эфедрину развивается лекарственная зависимость.

Таким образом, один из путей устранения бронхоспазма заключается в активации β_2 -адренорецепторов бронхов.

Можно использовать и другой принцип: угнетение холинергической иннервации бронхов м-холиноблокаторами (см. раздел 3.3). По эффективности при бронхиальной астме м-холиноблокаторы уступают адреномиметикам. Из этой группы препаратов применяют (особенно при бронхоспазмах неаллергической природы, связанных с повышенным тонусом холинергической иннервации) ипратропия бромид (Ipratropium bromide), реже атропина сульфат. Недостатки м-холиноблокаторов состоят в снижении секреции бронхиальных, слюнных и других желез, тахикардии, нарушении аккомодации. Однако при ингаляционном введении (так применяют ипратропия бромид) системные побочные эффекты возникают редко.

Расширение бронхов можно также вызвать препаратами, действующими непосредственно на гладкие мышцы бронхов - миотропными спазмолитиками. К ним относятся теофиллин (Theophyllinum), эуфиллин (Euphyllinum). Их применяют как для купирования, так и для предупреждения бронхоспазма.

При лечении больных бронхиальной астмой и другими бронхоспазмами аллергической природы, помимо бронхолитиков, широко применяют *противовоспалительные и противоаллергические средства*. К таким препаратам относятся *глюкокортикоиды*. Они обладают выраженной противовоспалительной и иммунодепрессивной активностью. Глюкокортикоиды применяют ингаляционно в виде аэрозолей (беклометазона дипропионат) и для системного действия (триамцинолон и др.).

Представляет интерес противоаллергический препарат кромолиннатрий (Cromolimum-patrium). Полагают, что он стабилизирует

мембраны тучных клеток и их гранул, препятствуя высвобождению из них спазмогенных веществ (гистамина и др.). Кромолин-натрий применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы (при развившемся приступе он неэффективен).

К противоаллергическим препаратам относится и кетотифен (Ketotifenum). Он также тормозит высвобождение медиаторов воспаления и аллергии из тучных клеток.

В лечении бронхиальной астмы важное место заняли препараты, подавляющие активность лейкотриеновой системы. Лейкотриены образуются в организме. Они повышают тонус бронхиальных мышц и участвуют в развитии воспалительного процесса. Препараты этой группы подразделяются на ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон - Zileuton) и блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст - Zafirlucast). Их основные эффекты: расширение бронхов и противовоспалительное действие. Вводят препараты внутрь.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ»

(отметить правильные ответы)

I. *Оказывают преимущественно прямое стимулирующее действие на центр дыхания:*

1. Кофеин.
2. Цититон.
3. Бемегрид.
4. Кордиамин.
5. Карбоген.

II. *Угнетают кашлевой центр:*

1. Кодеин.
2. Либексин.
3. Глауцин.
4. Тусупрекс.

III. *Либексин:*

1. Оказывает анестезирующее действие на слизистую оболочку дыхательных путей.

2. Угнетает кашлевой центр.
3. По эффективности при кашле превосходит кодеин.
4. Не вызывает лекарственной зависимости.
5. Не вызывает привыкания.

IV. *Муколитические средства:*

1. Препараты термопсиса.
2. Калия йодид.
3. Ацетилцистеин.
4. Амброксол.
5. Бромгексин.
6. Трипсин.

V. *Механизм бронхолитического действия сальбутамола и фенотерола:*

1. Блокируют м-холинорецепторы гладких мышц бронхов.
2. Стимулируют β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов.
3. Оказывают прямое действие на гладкие мышцы бронхов.

VI. *Бронхолитики прямого миотропного действия:*

1. Сальбутамол.
2. Ипратропий.
3. Адреналин.
4. Эуфиллин.
5. Кромолин-натрий.
6. Теофиллин.

VII. *Кромолин-натрий:*

1. Вызывает расширение бронхов.
2. Предупреждает возникновение бронхоспазмов.
3. Нарушает выделение спазмогенных веществ из тучных клеток.
4. Стимулирует β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов.

VIII. *Только для предупреждения бронхоспазмов применяют:*

1. Зилеутон.
2. Сальбутамол.
3. Кромолин-натрий.
4. Фенотерол.
5. Кетотифен.
6. Зафирлукаст.

IX. *Препарат из группы глюкокортикоидов, который применяют только ингаляционно:*

1. Ипратропий.
2. Фенотерол.
3. Беклометазон.
4. Триамцинолон.
5. Трипсин.
6. Изадрин.
7. Кромолин-натрий.

X. *Средства, понижающие активность лейкотриеновой системы:*

1. Сальбутамол.
2. Зафирлукаст.
3. Ипратропий.
4. Зилеутон.
5. Беклометазон.

Правильные ответы:

I (1, 3).

II (1, 3, 4).

III (1, 4, 5).

- IV (3, 4, 5, 6).
- V (2).
- VI (4, 6).
- VII (2, 3).
- VIII (1, 3, 5, 6).
- IX (3).
- X (2, 4).

ГЛАВА 13

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНОСОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

13.1. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Кардиотонические средства (увеличивающие силу сердечных сокращений) подразделяют на:

1. Сердечные гликозиды.
2. Препараты «негликозидной» структуры.

13.1.1. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды - это вещества растительного происхождения, которые оказывают выраженное кардиотоническое действие и используются при лечении сердечной недостаточности, связанной с дистрофией миокарда разной этиологии. Они повышают работоспособность миокарда, обеспечивая наиболее экономную и вместе с тем эффективную деятельность сердца.

В медицинской практике наиболее широко применяют препараты сердечных гликозидов, получаемые из:

- наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*) - дигоксин (*Digoxinum*), целанид (*Celanidum*);
- строфанта Комбе (*Strophanthus Kombe*) - строфантин К (*Strophanthinum K*);
- ландыша (*Covallaria*) - коргликон (*Corglyconum*);
- горичвета (*Adonis vernalis*) - настой травы горичвета (*Infusum herbae Adonidis vernalis*).

Сердечным гликозидам свойственно избирательное действие на сердце. Главное в эффекте сердечных гликозидов - усиление систолы (кардиотоническое действие), связанное с прямым влиянием на миокард. При сердечной недостаточности сердечные гликозиды заметно увеличивают ударный и минутный объем сердца, в результате чего работа сердца повышается без увеличения потребления им кислорода (на единицу работы).

Важно, что работа сердца повышается на фоне уменьшения частоты сердечных сокращений и удлинения диастолы. Это создает наиболее экономный режим работы сердца: сильные систолические сокращения сменяются достаточными периодами «отдыха» (диастолы), что способствует восстановлению энергетических ресурсов в миокарде. Сердечные гликозиды угнетают проведение возбуждения по проводящей системе сердца. В высоких дозах они могут вызывать предсердножелудочковую (атриовентрикулярную) блокаду. В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм сердца. При этом возникают аритмии, в частности экстрасистолы, а также иные нарушения ритма сердца.

Применение сердечных гликозидов при сердечной недостаточности положительно сказывается на кровообращении в целом. Одно из главных следствий - уменьшение венозного застоя. Венозное давление понижается, постепенно исчезают отеки, уменьшается одышка. Улучшаются кровоснабжение и оксигенация тканей. Нарушенные функции внутренних органов (печени, желудочно-кишечного тракта и др.) восстанавливаются.

В результате благоприятного влияния сердечных гликозидов на кровообращение нормализуется функция почек, увеличивается диурез, что способствует выведению из организма избыточной жидкости.

Таковы общие свойства сердечных гликозидов. Вместе с тем разные препараты имеют и определенные различия.

Сердечные гликозиды различаются по длительности латентного¹ периода действия и скорости нарастания эффекта. Строфантин и коргликон начинают действовать на сердце через 5-10 мин после внутривенного введения, а целанид - через 5-30 мин. При приеме внутрь эффект дигоксина развивается уже через 30 мин.

По скорости развития кардиотонического эффекта сердечные гликозиды можно представить следующим рядом:

строфантин = коргликон > целанид > дигоксин.

Препараты строфанта, горицвета и ландыша выводятся обычно в течение 1 сут или несколько дольше. Гликозиды наперстянки шерстистой дигоксин и целанид выводятся в течение 3-6 дней.

¹ От лат. *latens* - скрытый.

Важная характеристика сердечных гликозидов - их способность к кумуляции. Чем дольше действуют сердечные гликозиды, тем больше они кумулируют (речь идет о накоплении в организме самого вещества). Выраженно кумулируют дигоксин и целанид. Кумуляция строфантина небольшая. По длительности действия и способности кумулировать гликозиды наперстянки и строфантин располагаются в следующем порядке: дигоксин > целанид > строфантин. Препараты горицвета и ландыша кумулируют еще меньше, чем строфантин.

Препараты сердечных гликозидов неодинаково всасываются в желудочно-кишечном тракте. Очень хорошо всасывается дигоксин (50-80%), хорошо - целанид (20-40%). Очень плохо всасывается (2-5%) и частично разрушается строфантин. Гликозиды ландыша в желудочно-кишечном тракте в значительной степени разрушаются. В связи с этим целесообразно назначать внутрь в основном препараты наперстянки (дигоксин), а также препараты горицвета (настой травы горицвета).

Сердечные гликозиды применяют главным образом при острой и хронической сердечной недостаточности. При острой сердечной недостаточности вводят внутривенно сердечные гликозиды с коротким латентным периодом (строфантин, коргликон). Кроме того, гликозиды (в основном препараты наперстянки) иногда назначают при сердечных аритмиях (при мерцательной аритмии, пароксизмальной предсердной и узловой тахикардии).

Явления интоксикации чаще наблюдаются при использовании препаратов наперстянки с выраженной способностью к кумуляции и представлены кардиальными и экстракардиальными нарушениями. Возникают разнообразные аритмии (например, экстрасистолы), частичная или полная предсердно-желудочковая блокада. Наиболее частая причина смерти при отравлениях - мерцание желудочков. Отмечаются также ухудшение зрения (в том числе цветового), повышенная утомляемость, мышечная слабость, диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея).

Лечение отравления сердечными гликозидами направлено прежде всего на устранение неблагоприятных изменений функций сердца. При аритмиях используют противоаритмические средства дифенин, лидокаини некоторые другие; при предсердно-желудочковой блокаде для устранения влияния блуждающего нерва на сердце назначают м-холиноблокатор атропин.

Поскольку сердечные гликозиды снижают содержание ионов калия в клетках миокарда, показано применение препаратов калия (калия хлорид - *Kalii chloridum* и др.). Препараты калия используют для предупреждения токсического влияния гликозидов на сердце, особенно нарушений ритма сердечных сокращений. С этой же це-

лью назначают препараты магния (магния хлорид), а также панангин (*Pananginum*), который содержит соли калия и магния, и аналогичный по составу аспаркам (*Asparcamum*).

13.1.2. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА «НЕГЛИКОЗИДНОЙ» СТРУКТУРЫ

К кардиотоническим средствам «негликозидной» структуры относятся добутамин и дофамин.

Добутамин (*Dobutaminum*) стимулирует β_1 -адренорецепторы сердца (является β_1 -адреномиметиком). Обладает выраженной кардиотонической активностью. Применяют для непродолжительной стимуляции сердца при декомпенсации его функции.

Дофамин (Dopamine) действует на дофаминовые рецепторы, а также стимулирует α - и β -адренорецепторы. В средних терапевтических дозах усиливает сердечные сокращения (в результате стимуляции β_1 -адренорецепторов сердца), кроме того, вызывает расширение почечных и мезентериальных сосудов (возбуждает дофаминовые рецепторы гладких мышц). Применяется при кардиогенном шоке.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ

«КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. *Кардиотонические средства «негликозидной природы»:*

1. Коргликон.
2. Дигоксин.
3. Строфантин.
4. Добутамин.
5. Дофамин.
6. Целанид.

II. *Действие на сердце сердечных гликозидов в терапевтических дозах:*

1. Усиление сокращений сердца.
2. Урежение сокращений сердца.
3. Замедление проведения возбуждения по проводящей системе сердца.
4. Понижение автоматизма сердца.

III. *Основные эффекты сердечных гликозидов у больных сердечной недостаточностью:*

1. Увеличение сердечного выброса.
2. Замедление сердечных сокращений.
3. Снижение венозного давления.
4. Уменьшение одышки.
5. Уменьшение отеков.
6. Уменьшение диуреза.

IV. *Препараты наперстянки:*

1. Строфантин К.
2. Дигоксин.
3. Коргликон.
4. Целанид.

V. *Хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте:*

1. Коргликон.
2. Целанид.
3. Строфантин К.
4. Дигоксин.

VI. *Два препарата с наименьшим латентным периодом действия:*

1. Дигоксин.
2. Целанид.
3. Строфантин К.
4. Коргликон.

VII. *Наибольшая продолжительность действия у препаратов:*

1. Строфантин К.
2. Коргликон.
3. Дигоксин.
4. Целанид.

VIII. *Строфантин К:*

1. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте.
2. Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте.
3. Начало действия через 5-10 мин после внутривенного введения.
4. Начало действия через 2-3 ч после внутривенного введения.

5. Обладает выраженной способностью к кумуляции.

6. Практически не кумулирует.

IX. Основные признаки токсического действия сердечных гликозидов:

1. Нарушения атриовентрикулярной проводимости.

2. Сердечные аритмии.

3. Тошнота.

4. Рвота.

5. Бронхоспазм.

Правильные ответы:

I (4, 5).

II (1, 2, 3).

III (1, 2, 3, 4, 5).

IV (2, 4).

V (2, 4).

VI (3, 4).

VII (3, 4).

VIII (2, 3, 6).

IX (1, 2, 3, 4).

13.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ (ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Нарушения сердечного ритма (аритмии) - широко распространенная патология. Аритмии весьма многообразны (экстрасистолия, мерцательная аритмия и др.). Они могут различаться по локализации: например, желудочковые (вентрикулярные) или наджелудочковые (суправентрикулярные), по выраженности и опасности для жизни больного. Некоторые желудочковые аритмии угрожают жизни и требуют немедленного вмешательства.

Аритмии могут возникать на фоне ишемии миокарда, пороков сердца, при изменении гуморальных влияний на сердце или его иннервации; осложнять некоторые эндокринные, инфекционные заболевания.

Существует несколько классификаций средств, обладающих противоаритмической активностью. Одна из них основывается на механизме их действия. Исходя из этого принципа выделяют:

I. Средства, блокирующие преимущественно ионные каналы

1. *Блокаторы натриевых каналов*: подгруппа IA - хинидин, новокаинамид; подгруппа IB - лидокаин, дифенин; подгруппа IC - пропафенон.

2. *Блокатор калиевых каналов* - амиодарон.

3. *Блокатор кальциевых каналов* - верапамил.

II. Средства, влияющие преимущественно на рецепторы (синапсы) эфферентной иннервации сердца

1. *Средства, блокирующие адренергические (симпатические) влияния на сердце:*

β -адреноблокаторы - анаприлин, атенолол.

2. *Средства, усиливающие адренергические (симпатические) влияния на сердце:*

а) β_1 , β_2 -адреномиметик - изадрин;

б) симпатомиметик - эфедрин.

3. *Средства, ослабляющие холинергические (парасимпатические) влияния на сердце:*

м-холиноблокатор - атропин.

III. Разные средства Препараты калия и магния.

Кроме того, противоаритмические средства классифицируют по показаниям к применению.

В этом случае выделяют следующие группы:

1. *Средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолии*

(блокаторы Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -каналов, β -адреноблокаторы, препараты калия и магния).

2. Средства, применяемые при блокадах сердца и брадиаритмиях (м-холиноблокаторы, β-адреномиметики).

13.2.1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

К тахиаритмиям относят ряд нарушений ритма сердца - мерцательную аритмию, пароксизмальную тахикардию и некоторые другие виды аритмий.

Одной из причин тахиаритмий и экстрасистолий может служить повышение автоматизма. Оно может проявляться в повышении автоматизма естественного водителя ритма (синусный узел) или в появлении эктопических водителей ритма. Для лечения аритмий, возникших в результате повышения автоматизма, лекарственные средства должны *понижать автоматизм*.

Один из путей устранения аритмий состоит в *понижении проводимости*.

I. Средства, блокирующие преимущественно ионные каналы

1. Блокаторы натриевых каналов: подгруппа IA - хинидин, новокаинамид; подгруппа IB - лидокаин, дифенин; подгруппа IC - пропафенон.

2. Блокатор калиевых каналов - амиодарон.

3. Блокатор кальциевых каналов - верапамил.

II. Средства, влияющие преимущественно на рецепторы (синапсы) эфферентной иннервации сердца

1. Средства, блокирующие адренергические (симпатические) влияния на сердце:

β-адреноблокаторы - анаприлин, атенолол.

2. Средства, усиливающие адренергические (симпатические) влияния на сердце:

а) β₁, β₂-адреномиметик - изадрин;

б) симпатомиметик - эфедрин.

3. Средства, ослабляющие холинергические (парасимпатические) влияния на сердце:

м-холиноблокатор - атропин.

III. Разные средства Препараты калия и магния.

Кроме того, противоаритмические средства классифицируют по показаниям к применению.

В этом случае выделяют следующие группы:

1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

(блокаторы Na⁺, K⁺ и Ca²⁺-каналов, β-адреноблокаторы, препараты калия и магния).

2. Средства, применяемые при блокадах сердца и брадиаритмиях (м-холиноблокаторы, β-адреномиметики).

13.2.1. Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

К тахиаритмиям относят ряд нарушений ритма сердца - мерцательную аритмию, пароксизмальную тахикардию и некоторые другие виды аритмий.

Одной из причин тахиаритмий и экстрасистолий может служить повышение автоматизма. Оно может проявляться в повышении автоматизма естественного водителя ритма (синусный узел) или в появлении эктопических водителей ритма. Для лечения аритмий, возникших в результате повышения автоматизма, лекарственные средства должны *понижать автоматизм*.

Один из путей устранения аритмий состоит в *понижении проводимости*.

Препарат подгруппы IB - лидокаин (Lidocainum) действует преимущественно на желудочки сердца. Противоаритмический эффект обусловлен главным образом снижением автоматизма. Он

практически не угнетает проводимость, а ЭРП может укорачивать. В терапевтических дозах лидокаин не угнетает сократимость миокарда, не вызывает атриовентрикулярной блокады, не понижает артериальное давление. Аритмогенная активность низкая. Действие лидокаина развивается быстро, но непродолжительно (до 20 мин), его вводят внутривенно (капельно или дробно). Лидокаин применяют для купирования желудочковых аритмий при инфаркте миокарда, операциях на сердце, в послеоперационном периоде. Во всех указанных случаях большое достоинство препарата состоит в отсутствии нежелательных влияний на сердце и системную гемодинамику.

Препарат группы IC пропафенон (Propafenonum) снижает автоматизм и заметно угнетает проводимость. Вызывает атриовентрикулярную блокаду, угнетает сократимость миокарда.

Обладает высокой аритмогенной активностью. Его применяют при наджелудочковых тахикардиях, а также при угрожающих жизни желудочковых аритмиях в случаях неэффективности других средств.

Блокаторы калиевых каналов К этой группе относится амиодарон (Amiodarone), обладающий противоаритмической и антиангинальной активностью (см. раздел 13.3.1). Блокируя калиевые каналы кардиомиоцитов, он выражено увеличивает продолжительность ЭРП. Амиодарон в некоторой степени блокирует натриевые (и кальциевые) каналы, понижает автоматизм и проводимость кардиомиоцитов. Действует на все отделы сердца и поэтому эффективен при аритмиях любой локализации. Аритмогенная активность амиодарона низкая.

К этой же группе можно отнести соталол (Sotalol). Блокирует калиевые каналы и β -адренорецепторы. Обладает выраженной эффективностью при желудочковых и наджелудочковых аритмиях.

Блокаторы кальциевых каналов L-типа Как было отмечено, ионы кальция играют важную роль в электрофизиологии синусного и атриовентрикулярного узлов. Нарушение поступления ионов кальция в клетки приводит к снижению автоматизма узлов, проводимости и увеличению ЭРП атриовентрикулярного узла. В связи с преимущественным влиянием на узлы сердца блокаторы кальциевых каналов эффективны только при наджелудочковых аритмиях. К таким препаратам относится верапамил (Verapamil). Его применяют при наджелудочковой пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии.

β -Адреноблокаторы Эта группа веществ оказывает противоаритмическое действие в результате блокады β -адренорецепторов сердца, что приводит к понижению автоматизма, проводимости, увеличению ЭРП.

β -Адреноблокаторы действуют на все отделы сердца. Применяют β_1, β_2 -адреноблокаторы (анаприлин) и β_1 -адреноблокаторы (атенолол). Они особенно эффективны при аритмиях, возникающих на фоне повышенной активности симпатoadреналовой системы. В сердце они могут вызвать атриовентрикулярный блок, уменьшение сократимости. Кроме того, β_1, β_2 -адреноблокаторы повышают тонус бронхов (может быть бронхоспазм).

Препараты калия и магния В качестве противоаритмических средств применяют препараты калия (калия хлорид), а также комбинированные препараты калия и магния (аспаркам, панангин).

13.2.2. Средства, применяемые при блокадах сердца и брадиаритмиях

При атриовентрикулярной блокаде (атриовентрикулярный блок) нарушено проведение импульсов от предсердий к желудочкам через атриовентрикулярный узел. Проведение возбуждения в атриовентрикулярном узле контролируется симпатической и парасимпатической иннервацией: первая - облегчает, вторая - затрудняет проводимость. Поэтому для улучшения атриовентрикулярной проводимости необходимы препараты, которые усиливают симпатические и ослабляют парасимпатические влияния на сердце. Симпатические влияния на сердце усиливают β_1, β_2 -адреномиметикизадрин и симпатомиметик эфедрин, а ослабляют парасимпатические влияния м-холиноблокаторы, например атропин.

Указанные препараты можно использовать и при брадиаритмиях, проявляющихся чрезмерным урежением сердечных сокращений.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. Блокаторы натриевых каналов подгруппы IA:

1. Новокаинамид.
2. Хинидин.
3. Пропафенон.
4. Лидокаин.
5. Соталол.

II. Блокаторы натриевых каналов подгруппы IB:

1. Новокаинамид.
2. Хинидин.

3. Лидокаин.

4. Пропафенон.

III. *На все отделы сердца действуют следующие блокаторы на триевых каналов:*

1. Лидокаин.

2. Хинидин.

3. Новокаионамид.

IV. *Лидокаин эффективен:*

1. Только при наджелудочковых аритмиях.

2. Только при желудочковых аритмиях.

3. Как при желудочковых, так и при наджелудочковых аритмиях.

V. *Практически не влияет на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость:*

1. Хинидин.

2. Лидокаин.

3. Новокаионамид.

4. Пропафенон.

VI. *Наиболее высокая аритмогенная активность у блокатора натриевых каналов:*

1. Хинидин.

2. Новокаионамид.

3. Лидокаин.

4. Пропафенон.

VII. *Амиодарон:*

1. Относится к группе блокаторов калиевых каналов.

2. Действует только на желудочки.

3. Действует на все отделы сердца.

4. Применяется при тахиаритмиях и экстрасистолах.

5. Применяется при брадиаритмиях.

VIII. *Противоаритмическое средство из группы блокаторов кальциевых каналов:*

1. Лидокаин.

2. Пропафенон.

3. Анаприлин.

4. Верапамил.

5. Соталол.

IX. *Верапамил эффективен:*

1. Только при наджелудочковых аритмиях.

2. Только при желудочковых аритмиях.

3. Как при желудочковых, так и при наджелудочковых аритмиях.

X. *При атриовентрикулярной блокаде применяются:*

1. Изадрин.

2. Анаприлин.

3. Эфедрин.

4. Атропин.

5. Атенолол.

Правильные ответы:

I (1, 2).

II (3).

III (2, 3).

IV (2).

V (2).

VI (4).

VII (1, 3, 4).

VIII (4).

IX (1).

X (1, 3, 4).

13.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Патологические состояния, связанные с коронарной недостаточностью, объединяют термином «ишемическая болезнь сердца» (или коронарная болезнь сердца). К ишемической болезни сердца относится такая распространенная патология, как стенокардия («грудная жаба»¹) и инфаркт миокарда. В этом разделе основное внимание уделено принципам фармакотерапевтического действия веществ при стенокардии.

¹ Латинское название - *angina pectoris*. В связи с этим средства, применяемые для ее лечения, часто называют *антиангинальными*.

13.3.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

Коронарная недостаточность, в том числе стенокардия, возникает при несоответствии между потребностью сердца в кислороде и его кровоснабжением (доставкой кислорода). Отсюда следуют два наиболее важных принципа действия веществ, эффективных при стенокардии. Они должны либо уменьшать работу сердца и тем самым снижать его потребность в кислороде, либо увеличивать кровоснабжение сердца.

Потребность миокарда в кислороде определяется совокупностью многих факторов, среди которых наиболее важное значение имеют:

- а) преднагрузка на сердце (зависит от тонуса венозных сосудов);
- б) постнагрузка на сердце (зависит от тонуса артериальных сосудов);
- в) сила сердечных сокращений;
- г) частота сердечных сокращений.

В связи с этим снизить потребность миокарда в кислороде можно, применяя препараты, уменьшающие указанные параметры деятельности сердечно-сосудистой системы.

Доставка кислорода к миокарду увеличится, если расширить коронарные сосуды, например, путем прямого воздействия на гладкие мышцы сосудов. Кроме того, можно устранять спазмы коронарных сосудов рефлекторно.

На основе этих принципов предложена следующая классификация антиангинальных средств.

Средства, снижающие потребность миокарда в кислороде	Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду
<i>Органические нитраты</i>	
Нитроглицерин	Сустанг
	Нитронг
	Нитросорбид
<i>Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа</i>	
	Фенигидин
	Верапамил
<i>Разные средства</i>	
Амиодарон	
<i>β-Адреноблокаторы</i> Атенолол, анаприлин	<i>Коронарорасширяющие средства миотропного действия</i> Дипиридамол
<i>Брадикардические средства</i> Ивабрадин	<i>Средства рефлекторного действия, устраняющие коронарospазмы</i> Валидол

X

Кроме того, выделяют группу *кардиопротекторных средств*, повышающих устойчивость миокарда к кислороду.

13.3.1.1. Средства, снижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение

Эта группа средств включает органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов и амиодарон. Органические нитраты

К числу средств для лечения стенокардии относятся различные препараты, содержащие нитроглицерин.

Нитроглицерин (Nitroglycerinum) уменьшает потребность миокарда в кислороде и одновременно способствует улучшению кровоснабжения миокарда (преимущественно очагов ишемии).

Снижение потребности миокарда в кислороде нитроглицерин вызывает главным образом в результате уменьшения *преднагрузки* на сердце (расширяет венозные сосуды и снижает венозное давление). Кроме того, он снижает *постнагрузку* на сердце (расширяет артериальные сосуды и снижает артериальное давление).

Доставка кислорода к миокарду на фоне действия нитроглицерина увеличивается в основном в очагах ишемии. Это обусловлено рядом эффектов препарата, в том числе его способностью расширять крупные коронарные сосуды (в частности, на месте окклюзии), улучшать коллатеральное кровообращение.

Таким образом, антиангинальный эффект нитроглицерина связан преимущественно с его сосудорасширяющим действием (на венозные и артериальные сосуды, коронарные артерии крупного калибра). Нитроглицерин расширяет также сосуды мозга, внутренних органов, сетчатки. Сосудорасширяющее действие нитроглицерина и других органических нитратов связано с высвобождением из его молекулы окиси азота (NO).

В числе нежелательных эффектов нитроглицерин может вызывать рефлекторную тахикардию (компенсаторная реакция, связанная со снижением артериального давления), головную боль, головокружение. Эти явления особенно выражены после первых приемов препарата. Головная боль в последующем ослабевает и прекращается, а способность нитроглицерина устранять явления стенокардии сохраняется. При применении нитроглицерина, особенно при его передозировке, возможно чрезмерное снижение артериального давления вплоть до коллапса.

Быстро и кратковременно действующий нитроглицерин предназначен для купирования уже возникшего приступа стенокардии. Его таблетки или капсулы (последние содержат масляный раствор нитроглицерина; капсулу следует раздавить зубами) обычно кладут под язык, а спиртовой раствор наносят на кусочек сахара (1-2 капли) и также помещают под язык. Нитроглицерин быстро всасывается

(действие начинается через 2-3 мин) и устраняет (купирует) приступ стенокардии. Эффект непродолжителен (до 30 мин). Для предупреждения приступов стенокардии используют препараты нитроглицерина пролонгированного действия. Это сустак (Sustac mite, Sustac forte) и нитронг (Nitrongum), представляющие собой нитроглицерин в виде постепенно растворяющихся таблеток, которые принимают внутрь. Действие сустака начинается через 10-15 мин и сохраняется около 4 ч, действие нитронга - до 7-8 ч. Используют также мазь и пластыри с нитроглицерином.

К органическим нитратам относится и нитросорбид (Nitrosorbidum), который как антиангинальное средство используется преимущественно для предупреждения приступов стенокардии. Эффективность этого препарата несколько меньше, чем пролонгированных препаратов нитроглицерина. При приеме внутрь действие наступает примерно через 30 мин и продолжается до 4 ч.

Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа

К блокаторам кальциевых каналов, используемым при стенокардии, относятся фенигидин (Phenigidinum), верапамил (Verapamil). Они нарушают проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы (L-каналы). Эти препараты при стенокардии уменьшают потребность сердца в кислороде и одновременно повышают его доставку к миокарду (рис. 13.1).

Несмотря на принадлежность к одной фармакологической группе, фенигидин (нефедипин) и верапамил уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет разных механизмов. Так, фенигидин действует преимущественно на тонус артериальных сосудов: он вызывает их расширение, снижение артериального давления. В связи с этим уменьшение потребности сердца в кислороде обусловлено снижением постнагрузки. Непосредственно на сердце фенигидин практически не влияет. Он не уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, напротив, при его применении возможна рефлекторная тахикардия в ответ на гипотензивное действие. Верапамил больше влияет на миокард и значительно меньше на артериальные сосуды. Он уменьшает потребность сердца в кислороде главным образом в результате уменьшения силы и частоты сердечных сокращений (в более высоких дозах может снижать и постнагрузку на сердце).

На доставку кислорода к миокарду оба препарата действуют однонаправленно: вызывают расширение коронарных сосудов, увеличивая кровоснабжение сердца.

Фенигидин и верапамил назначают для предупреждения приступов стенокардии. Фенигидин, кроме того, применяют при артериальной



Рис. 13.1. Действие блокаторов кальциевых каналов L-типа на сердечнососудистую систему гипертонии, верапамил - при наджелудочковых аритмиях, иногда для снижения артериального давления.

13.3.1.2. Средства, снижающие потребность миокарда в кислороде

Основные представители этой группы - β -адреноблокаторы. Их антиангинальный эффект связан преимущественно с блоком β -адренорецепторов сердца и устранением адренергических влияний: уменьшается действие на сердце симпатической нервной системы и циркулирующего в крови адреналина. Это проявляется в уменьшении частоты и силы сердечных сокращений, в связи с чем снижается потребность миокарда в кислороде. В более высоких дозах β -адреноблокаторы вызывают гипотензивный эффект, что способствует уменьшению постнагрузки на сердце. Коронарное кровообращение на фоне действия β -адреноблокаторов не улучшается и может даже несколько ухудшиться (в результате блокады находящихся в коронарных сосудах β -адренорецепторов).

Таким образом, возникающий при стенокардии дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой устраняется выраженным снижением потребности миокарда в кислороде.

Для лечения стенокардии используют β_1 , β_2 -адреноблокаторы неизбирательного действия (например, анаприлин) и β_1 -

адреноблокаторы (в частности, атенолол). Их применяют для предупреждения приступов стенокардии. Возможны нарушения атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, усиление сердечной недостаточности; препараты неизбирательного действия могут вызвать бронхоспазм.

Брадикардические средства (ивабрадин - Ivabradin и др.) также уменьшают потребность сердца в кислороде (за счет уменьшения частоты сердечных сокращений).

13.3.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

Эта группа включает препараты, расширяющие коронарные сосуды или устраняющие коронарораспазмы. Механизмы их действия различны. Они могут непосредственно влиять на гладкие мышцы коронарных сосудов или действовать рефлекторно.

А. Коронарорасширяющие средства миотропного действия

К этой группе относится дипиридамола (Dipyridamole). Его основное действие заключается в снижении тонуса коронарных сосудов, увеличении объемной скорости коронарного кровотока и повышении доставки кислорода. Следует отметить, что дипиридамола оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, что положительно сказывается на микроциркуляции в миокарде.

Препарат применяют при стенокардии без явлений атеросклероза коронарных сосудов. В целом дипиридамола обладает невысокой антиангинальной активностью.

Б. Средства рефлекторного действия, устраняющие коронарораспазмы

Представитель этой группы - валидола (Validolum). Эффективность валидола как антиангинального средства невысокая. Валидола назначают для купирования первых приступов стенокардии, а также при ее легких формах. Несколько капель валидола на кусочке сахара, таблетку или капсулу с валидолом помещают под язык (до полного рассасывания). Раздражая слизистую оболочку полости рта, валидола рефлекторно улучшает коронарное кровообращение. Если через 2-3 мин боль не проходит, можно считать, что валидола не действует и его надо заменить нитроглицерином.

13.3.2. КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Перспективным направлением в лечении ишемической болезни сердца стало создание кардиопротекторных веществ, которые повышают

устойчивость миокарда к гипоксии. Один из таких препаратов - триметазидин (Trimetazidine) непосредственно влияет на клетки миокарда, нормализует энергетический баланс кардиомиоцитов в зоне ишемии. Его действие на миокард не сопровождается влиянием на общую гемодинамику. Применяют при различных формах ишемической болезни сердца, в том числе после инфаркта миокарда.

13.3.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

При инфаркте миокарда, особенно осложненном кардиогенным шоком, используется комплекс лечебных средств. Для устранения болевого синдрома назначают опиоидные анальгетики (фентанил, морфин, промедол) и средство для наркоза (азота закись). Хороший обезболивающий эффект дает нейролептанальгезия (таламонал). Поскольку при инфаркте миокарда, как правило, возникают аритмии, широкое применение при этой патологии получили противоаритмические средства (например, лидокаин). Для восстановления нарушенной гемодинамики при соответствующих показаниях используют сердечные гликозиды (строфантин), вазопрессорные средства (норадреналин, мезатон). При спазме артериол и ишемии тканей могут быть полезны α -адреноблокаторы (фентоламин, аминазин в небольших дозах). Для профилактики тромбообразования применяют антикоагулянты (например, гепарины) и антиагреганты (кислота ацетилсалициловая). При свежем тромбе вводят фибринолитические средства (например, стрептокиназу), способствующие растворению тромба. Кроме того, используют ряд симптоматических средств, корректоры кислотно-основного состояния, плазмозаменители и др. Выбор препаратов определяется состоянием больного в каждом конкретном случае.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. Одновременно уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду:

1. β -Адреноблокаторы.
2. Органические нитраты.
3. Блокаторы кальциевых каналов.
4. Коронарорасширяющее средство миотропного действия.

II. Антиангинальные средства из группы органических нитратов:

1. Нитроглицерин.
2. Валидол.
3. Триметазидин.
4. Нитронг.
5. Нитросорбид.
6. Сустан.

III. Механизмы антиангинального действия нитроглицерина:

1. Уменьшает преднагрузку на сердце.
2. Уменьшает постнагрузку на сердце.
3. Снижает частоту сердечных сокращений.
4. Расширяет крупные коронарные сосуды.

IV. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия:

1. Нитронг.
2. Сустан.
3. Дипиридамол.
4. Нитросорбид.
5. Атенолол.
6. Триметазидин.

V. Нитроглицерин (таблетки, капсулы, раствор под язык):

1. Применяется для купирования приступа стенокардии.
2. Действует через 2-3 мин.
3. Продолжительность действия около 4 ч.
4. Продолжительность действия порядка 30 мин.

VI. Побочные эффекты нитроглицерина:

1. Брадикардия.
2. Тахикардия.
3. Головная боль, головокружение.
4. Чрезмерное снижение артериального давления (вплоть до коллапса).
5. Бронхоспазм.

VII. Антиангинальные средства из группы блокаторов кальциевых каналов:

1. Триметазидин.
2. Дипиридамол.
3. Сустан.
4. Фенигидин.
5. Верапамил.
6. Анаприлин.

a

VIII. Механизм антиангинального действия β -адреноблокаторов:

1. Миотропное коронарорасширяющее действие.
2. Рефлекторное устранение коронарораспазмов.
3. Снижение потребности сердца в кислороде в результате уменьшения силы и частоты сердечных сокращений.

IX. Механизм антиангинального действия валидола:

1. Уменьшает частоту и силу сердечных сокращений.
2. Уменьшает пред- и постнагрузку на сердце.

3. Расширяет коронарные сосуды, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки.
4. Рефлекторно устраняет коронарораспазмы.

X. *Кардиопротекторное средство:*

1. Фенигидин.
2. Валидол.
3. Верапамил.
4. Триметазидин.
5. Сустан.
6. Нитросорбид.

Правильные ответы:

I (2, 3).

II (1, 4, 5, 6).

III (1, 2, 4).

IV (1, 2).

V (1, 2, 4).

VI (2, 3, 4).

VII (4, 5).

VIII (3).

IX (4).

X (4).

13.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Фармакологическая регуляция мозгового кровообращения относится к числу важнейших проблем медицины, поскольку нарушения кровоснабжения мозга остаются одной из основных причин смерти и инвалидизации.

Нарушения мозгового кровообращения подразделяют на острые и хронические. В свою очередь, среди острых нарушений мозгового кровообращения выделяют транзиторные ишемические атаки (пре-

ходящие нарушения мозгового кровообращения) и инсульт (ишемический или геморрагический, т.е. обусловленный кровоизлиянием). При хронической недостаточности мозгового кровообращения неблагоприятные проявления нарастают постепенно и обычно связаны с возрастом и сопутствующими патологическими процессами (атеросклероз сосудов, артериальная гипертензия и т.д.): страдают память, интеллектуальная и психическая сферы, поведенческие и моторные реакции.

Один из основных принципов профилактики и терапии недостаточности мозгового кровообращения состоит в улучшении кровообращения в мозгу, чего можно достичь расширением сосудов мозга. В данной ситуации необходимы вещества, которые расширяют преимущественно мозговые сосуды, не влияя существенно на системную гемодинамику. Кроме того, для улучшения кровообращения применяют антиагреганты и антикоагулянты, препятствующие тромбообразованию и улучшающие реологические свойства крови (при кровоизлияниях эти препараты противопоказаны).

Средства, улучшающие мозговое кровообращение, могут быть представлены следующими группами.

I. *Средства, повышающие мозговой кровоток:* Блокаторы кальциевых каналов Нимодипин, циннаризин.

Средства других фармакологических групп Винпоцетин, ксантинола никотинат, пикамилон, пентоксифиллин.

II. *Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов и свертывание крови:*

Антиагреганты

Кислота ацетилсалициловая (в малых дозах).

Клопидогрел.

Антикоагулянты

Гепарины, варфарин.

Нимодипин (Nimodipine) относится к блокаторам кальциевых каналов с преимущественным влиянием на мозговое кровообращение. Снижает тонус артериол мозга, увеличивает оксигенацию тканей мозга. Применяется после острой ишемии мозга, при субарахноидальном кровоизлиянии, хронической ишемии мозга. Улучшает деятельность мозга у пожилых людей.

Положительно воздействуют на мозговое кровообращение и некоторые другие блокаторы кальциевых каналов - циннаризин (Cinnarizine), флунаризин (Flunarizine). На периферическую гемодинамику влияют незначительно. Применяются при спазмах мозговых сосудов, атеросклерозе, при вестибулярных расстройствах, после инсульта, черепно-мозговых травм.

Винпроцетин (Vinprocetine) также расширяет преимущественно сосуды мозга. Кроме того, нормализует обмен веществ в тканях мозга, уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает патологически повышенную вязкость крови и в итоге улучшает микроциркуляцию. Применяется после инсульта, при хронической недостаточности мозгового кровообращения, ослаблении памяти, головокружении, при ишемии тканей глаза, понижении слуха сосудистого или токсического генеза.

При ишемии головного мозга находят также применение некоторые производные никотиновой кислоты, например ксантинола никотинат (Xantinoli nicotinas), который улучшает периферическое и мозговое кровообращение.

Благоприятно воздействует на мозговое кровообращение пикамилон (Picamilonum). Он нормализует мозговое кровообращение и метаболические процессы в мозговой ткани.

При нарушениях мозгового кровообращения используют также пентоксифиллин (Pentoxifylline). Он оказывает умеренное сосудорасширяющее действие, уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность оболочки эритроцитов, улучшает микроциркуляцию.

Таким образом, имеется определенный набор препаратов, которые расширяют сосуды мозга и могут быть эффективны при его ишемии.

Принципы действия антиагрегантов и антикоагулянтов рассматриваются в главе 18.

В цереброваскулярной патологии особое место занимает широко распространенная мигрень. Мигрень проявляется периодическими приступами односторонней пульсирующей головной боли, которая часто сопровождается тошнотой, рвотой, зрительными и слуховыми нарушениями, светобоязнью, парестезиями, слабостью скелетных мышц и другой симптоматикой. Механизм развития мигрени остается невыясненным.

Средства, используемые при мигрени, подразделяются на две группы:

1. Средства для купирования приступов мигрени.
2. Средства для профилактики приступов мигрени.

Для купирования приступов мигрени издавна используют алкалоиды спорыньи, например эрготамин (Ergotamini hydrotartras). Полагают, что эффективность эрготамина при мигрени связана с его вазоконстрикторным действием и уменьшением амплитуды пульсовых колебаний мозговых сосудов.

В последние годы создан эффективный препарат суматриптан (Sumatriptan), агонист серотониновых рецепторов, вызывающий сужение мозговых сосудов. Применяют только для купирования приступов мигрени, с профилактическими целями не используют.

Для купирования приступов мигрени широко применяют также неопиоидные (ненаркотические) анальгетики - кислоту ацетилсалициловую, парацетамол.

Профилактику приступов мигрени обеспечивают препараты разных фармакологических групп, которые (как и средства для купирования приступов мигрени) подбирают индивидуально. С этой целью применяют β -адреноблокаторы (анаприлин, атенолол), некоторые психотропные (амитриптилин) и противоэпилептические средства (карбамазепин), нестероидные противовоспалительные средства и др.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ»

(отметить правильные ответы)

I. *Мозговой кровоток повышают:*

1. Нимодипин.
2. Кислота ацетилсалициловая.
3. Винпоцетин.
4. Циннаризин. 6. Эрготамин.

II. *К блокаторам кальциевых каналов относятся следующие средства, повышающие мозговой кровоток:*

1. Нимодипин.
2. Варфарин.
3. Ксантинола никотинат.
4. Циннаризин.
5. Флунаризин.

III. *Пентоксифиллин:*

1. Применяется для купирования приступов мигрени.
2. Оказывает сосудорасширяющее действие.
3. Уменьшает агрегацию тромбоцитов.
4. Улучшает микроциркуляцию.

IV. *В качестве антиагреганта при нарушениях мозгового кровообращения используют:*

1. Эрготамин.
2. Суматриптан.
3. Кислоту ацетилсалициловую.
4. Нимодипин.
5. Клопидогрел.

V. *Два препарата, применяемых для купирования приступов мигрени:*

1. Циннаризин.
2. Эрготамин.
3. Анаприлин.
4. Винпоцетин.
5. Суматриптан.

Правильные ответы:

I (1, 3, 4).

II (1, 4, 5).

III (2, 3, 4).

IV (3, 5).

V (2, 5).

13.5. ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА)

Гипотензивные¹ средства снижают системное артериальное давление. Их применяют главным образом при артериальных гипертензиях с патологическим повышением артериального давления.

В регуляции артериального давления участвует сложная нейрогуморальная система. Уровень артериального давления определяют в основном работа сердца, тонус периферических артериальных сосудов, объем циркулирующей крови. Действие средств, понижающих артериальное давление, направлено главным образом на уменьшение работы сердца, снижение тонуса артериальных сосудов, объема и изменение электролитного состава циркулирующей крови. Вызвать необходимые изменения указанных параметров можно различными путями.

Поскольку работа сердца и тонус артериальных сосудов возрастают при повышении симпатических (адренергических) влияний, для снижения работы сердца и тонуса артериальных сосудов це-

¹ От греч. hupo - под, ниже; tonos - напряжение.

лесообразно применять вещества, ослабляющие симпатические влияния на сердечно-сосудистую систему. Эта группа веществ получила название нейротропных гипотензивных средств. Тонус артериальных сосудов определяется также многими гуморальными факторами. Одним из наиболее активных эндогенных прессорных веществ, вызывающих выраженное сужение сосудов, является ангиотензин II. В связи с этим снижение артериального давления вызывают средства, угнетающие либо образование ангиотензина II, либо его эффекты. Вызвать расширение артериальных сосудов можно также используя лекарственные вещества, влияющие непосредственно на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в том числе и на содержание в них различных ионов.

Важное место в фармакотерапии стойкой артериальной гипертензии занимают мочегонные средства.

На этих принципах основана следующая классификация гипотензивных веществ (рис. 13.2).

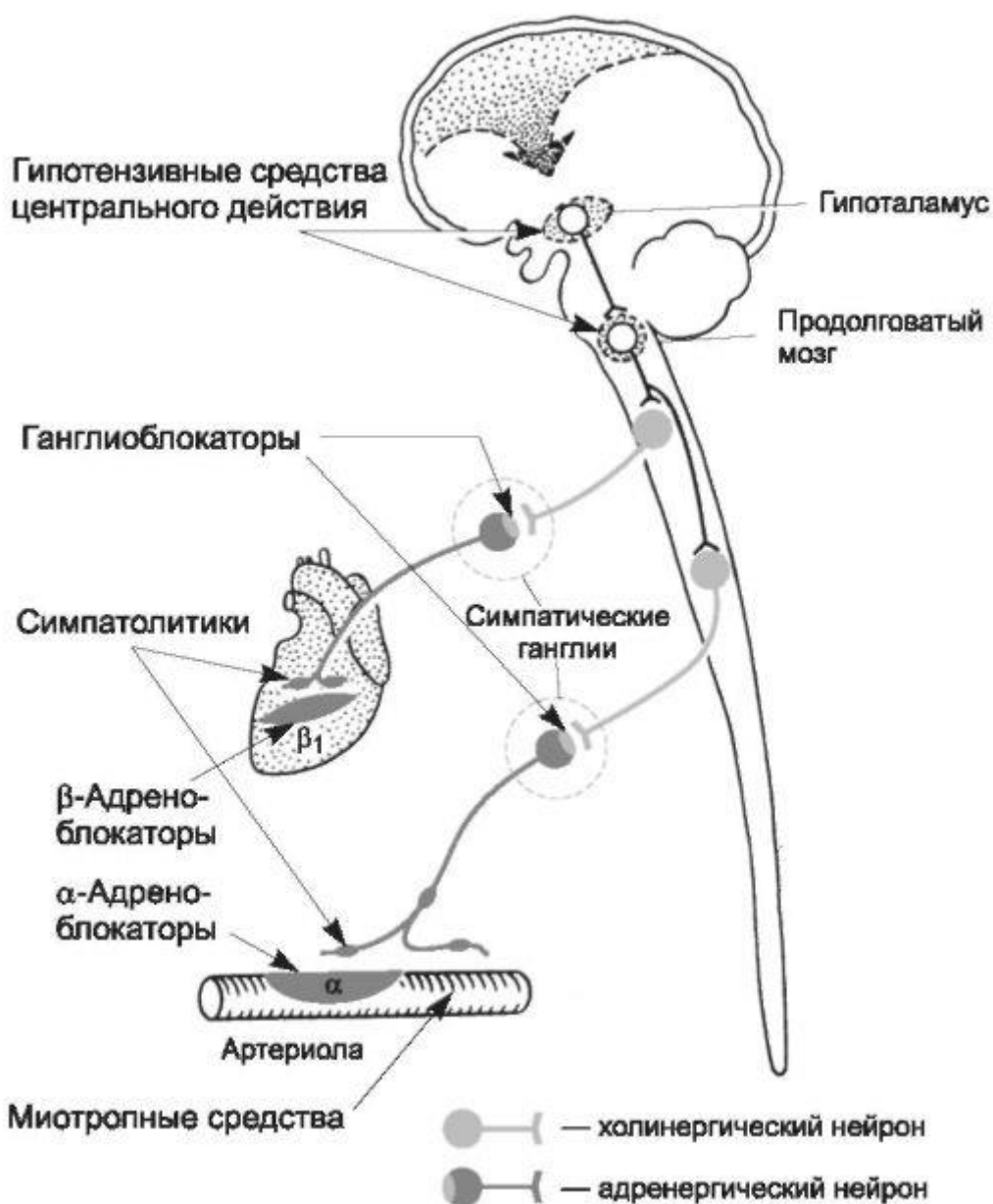


Рис. 13.2. Локализация действия нейротропных и миотропных гипотензивных средств

I. Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства)

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров: клофелин.

2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы): пентамин.

3. Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики):

резерпин.

4. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы):

A. β -Адреноблокаторы:

а) блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы: анаприлин;

б) блокирующие преимущественно β_1 -адренорецепторы: атенолол.

B. α -Адреноблокаторы:

а) блокирующие α_1 - и α_2 -адренорецепторы: фентоламин;

б) блокирующие α_1 -адренорецепторы: празозин.

B. α , β -Адреноблокаторы: лабеталол.

II. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

A. Ингибиторы синтеза ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента): каптоприл, эналаприл. B. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: лозартан.

III. Сосудорасширяющие препараты прямого миотропного действия (миотропные средства)

1. Средства, влияющие на ионные каналы:

A. Блокаторы кальциевых каналов: фенигидин.

B. Активаторы калиевых каналов: миноксидил.

2. Донаторы окиси азота:

натрия нитропруссид.

IV. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики):

дихлотиазид, фуросемид.

13.5.1. НЕЙРОТРОПНЫЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

К гипотензивным веществам центрального действия относится клофелин (Clophelinum). Легко проникая в ЦНС, клофелин приводит к угнетению нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и снижению тонуса симпатической иннервации, т.е. к уменьшению симпатических влияний на сердце и сосуды. Происходит снижение работы сердца (возникает брадикардия).

Клофелин применяют при гипертензивных кризах и для систематического лечения. Клофелин угнетает ЦНС, оказывает седативное, снотворное действие.

Ганглиоблокирующие средства (пентамин и др.) блокируют симпатическую иннервацию на уровне симпатических ганглиев, быстро снижают артериальное давление. Однако в настоящее время применяются редко, в основном для управляемой гипотензии и при гипертензивных кризах. Для систематического лечения ганглиоблокаторы не назначают, так как они вызывают многие побочные эффекты, связанные с одновременной блокадой парасимпатических ганглиев, а также ортостатическую гипотензию. Ганглиоблокаторы используют при отеке легких (понижают давление в легочной артерии) и отеке мозга.

Симпатолитик резерпин действует на окончания адренергических волокон и вызывает в них истощение запасов медиатора норадреналина. В результате снижаются работа сердца и тонус сосудов. Эффект развивается постепенно. Препарат назначают для лечения артериальной гипертензии.

Из адреноблокирующих веществ наибольший интерес представляют β -адреноблокаторы. Их гипотензивный эффект складывается из нескольких компонентов. Блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, они понижают сердечный выброс. При длительном назначении снижают и тонус артериальных сосудов, хотя механизм сосудорасширяющего действия неясен. В качестве гипотензивных средств применяют как β_1 , β_2 -адреноблокаторы (анаприлин), так и β_1 -адреноблокаторы (атенолол). β -Адреноблокаторы назначают для лечения артериальной гипертензии.

α -Адреноблокаторы снижают артериальное давление в результате уменьшения тонуса сосудов. При этом вещества, неизбирательно блокирующие α_1 - и α_2 -адренорецепторы, например фентоламин, не обеспечивают стойкой гипотензии. Их не назначают для лечения гипертензии, а применяют в основном при повышении артериального давления, связанном с содержанием в крови больших концентраций адреналина (при феохромоцитоме).

Избирательные блокаторы α_1 -адренорецепторов (празозин и др.), напротив, используют для лечения артериальных гипертензий. Они дают стабильный сосудорасширяющий эффект, блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы сосудов.

Лабеталол относится к β - и α -адреноблокаторам. В результате блокады α -адренорецепторов сосудов он вызывает их расширение. Из-за блокады β -адренорецепторов он уменьшает работу сердца и продукцию ренина. Лабеталол применяют для лечения артериальных гипертензий и при гипертонических кризах.

13.5.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

В регуляции артериального давления важную роль играет ренин-ангиотензиновая система.

Ренин, который секретируется клетками юкстагломерулярного аппарата почек, в плазме крови способствует превращению ангиотензиногена в ангиотензин I. Из ангиотензина I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента образуется ангиотензин II, который вызывает выраженное сужение артериальных сосудов. Последнее обусловлено действием ангиотензина II на ангиотензиновые рецепторы в стенке сосудов. Кроме того, ангиотензин II стимулирует ангиотензиновые рецепторы коры надпочечников, повышая продукцию гормона альдостерона (рис. 13.3).

Средства, которые нарушают функционирование ренин-ангиотензиновой системы, снижают артериальное давление. Они могут уменьшать секрецию ренина (так действуют, например, β -адреноблокаторы), ингибировать ангиотензинпревращающий фермент либо блокировать ангиотензиновые рецепторы.

К ингибиторам биосинтеза ангиотензина относятся каптоприл (Captopril), эналаприл (Enalapril) и другие. Угнетая активность указанного фермента, они нарушают образование ангиотензина II. В результате существенно ослабляются его эффекты, в частности происходит расширение артерий. Это также способствует снижению артериального давления.

Каптоприл и эналаприл применяют для систематического лечения артериальной гипертензии, особенно при повышенном содержании ренина.

Ангиотензиновые рецепторы блокирует лозартан (Losartan). Это конкурентный антагонист ангиотензиновых рецепторов сосудов, коры надпочечников и других тканей. Снижает артериальное дав-

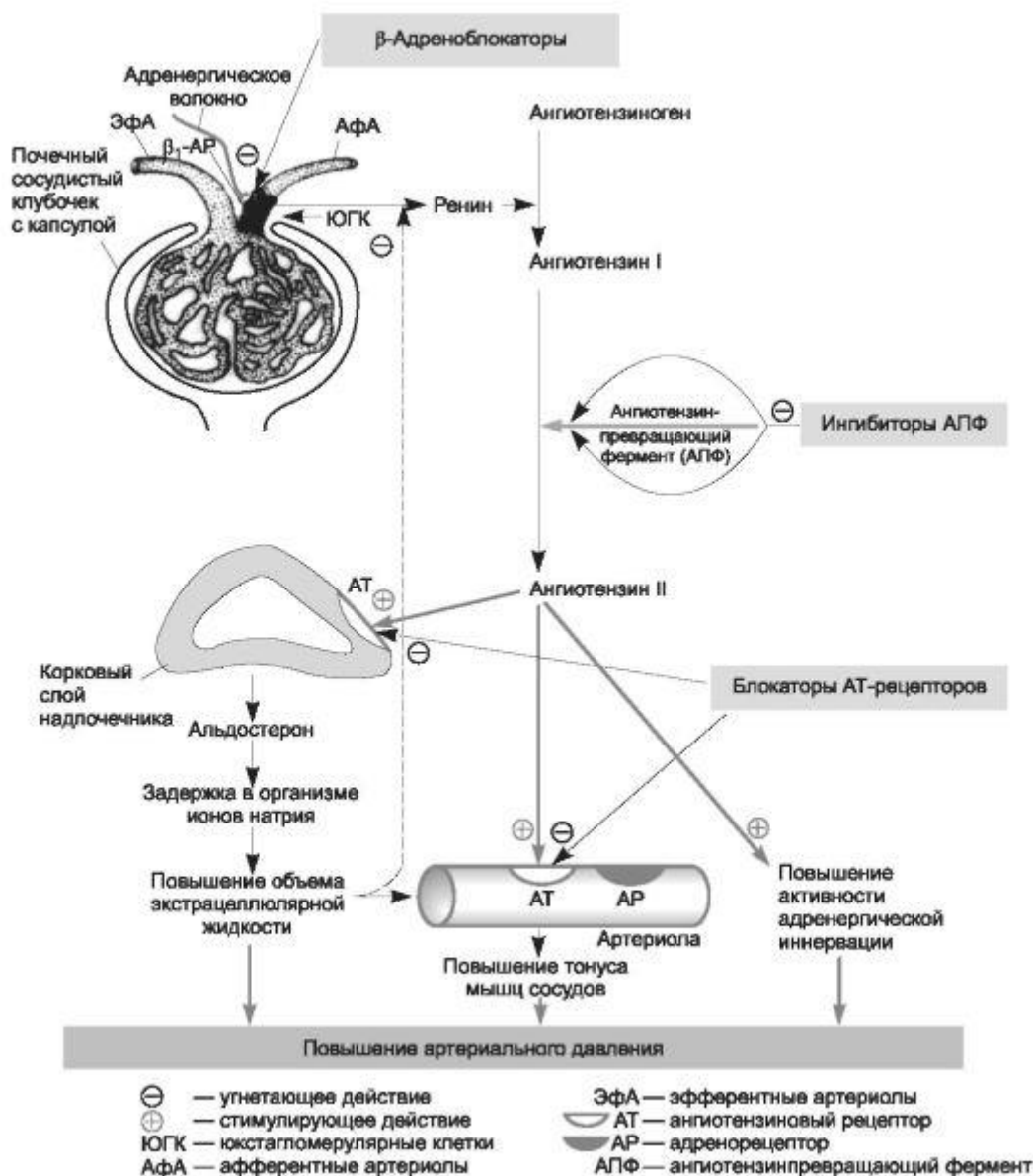


Рис. 13.3. Значение ренин-ангиотензиновой системы в регуляции артериального давления и локализация действия ряда гипотензивных средств

ление, главным образом в результате снижения тонуса сосудов. Лозартан применяют для лечения артериальной гипертензии.

13.5.3. СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ (МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)

К этой группе веществ относят препараты, которые действуют на гладкие мышцы кровеносных сосудов и вызывают их расширение.

По механизму действия эти средства различаются довольно существенно.

13.5.3.1. Средства, влияющие на ионные каналы

Средства, блокирующие кальциевые каналы Ионы кальция играют важную роль в поддержании тонуса гладких мышц артериальных сосудов. Нарушение их проникновения внутрь гладкомышечных клеток приводит к снижению сосудистого тонуса и гипотензии.

Такой механизм действия свойствен блокаторам кальциевых каналов, в частности фенигидину. Он расширяет артерии и снижает артериальное давление. На деятельность сердца фенигидин прямо не влияет; может вызвать компенсаторную тахикардию (в ответ на снижение артериального давления).

Средства, активирующие калиевые каналы Активаторы калиевых каналов гладкомышечных клеток артериальных сосудов способствуют выходу ионов калия из клеток,

что приводит к изменению потенциала клеточной мембраны и нарушению функции потенциалзависимых кальциевых каналов. В результате уменьшается поступление в клетки ионов кальция. Миноксидил (Minoxidilum) имеет подобный механизм действия. Его применяют для лечения артериальной гипертензии.

13.5.3.2. Донаторы окиси азота

В эндотелии сосудов образуется эндотелиальный релаксирующий фактор - окись азота. Она действует на гладкомышечные клетки сосудов (артерий и вен) и вызывает их расширение. Некоторые лекарственные вещества могут отщеплять окись азота. К таким средствам относится натрия нитропруссид (Natrii nitroprussidum). Его действие очень короткое (1-2 мин), поэтому его применяют внутривенно капельно для управляемой гипотензии и купирования гипертензивных кризов.

13.5.4. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН (ДИУРЕТИКИ)

Ограничение приема натрия хлорида с пищей несколько снижает артериальное давление у больных гипертонической болезнью. Это явилось поводом для использования в лечении гипертонической болезни мочегонных средств, способствующих выведению из организма ионов натрия и хлора (в результате нарушения их обратного всасывания в почечных канальцах) и осмоотических количеств

воды. Такие вещества нередко называют салуретиками¹. Сначала они кратковременно снижают сердечный выброс, затем происходит постепенное стойкое расширение сосудов.

Наиболее широко в качестве гипотензивного средства применяют дихлотиазид. Назначают также фуросемид.

Основная тенденция современной фармакотерапии гипертонической болезни заключается в комбинированном применении гипотензивных средств различного механизма действия. Одновременное воздействие на многие звенья вазомоторной регуляции позволяет особенно эффективно лечить больных с патологически повышенным артериальным давлением.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. *Снижают тонус вазомоторного центра:*

1. Пентамин.
2. Лозартан.
3. Клофелин.
4. Празозин.
5. Каптоприл.

II. *Симпатолитическое средство:*

1. Клофелин.
2. Резерпин.
3. Пентамин.
4. Эналаприл.
5. Лозартан.
6. Анаприлин.

III. *Гипотензивные средства из группы β -адреноблокаторов:*

1. Резерпин.
2. Анаприлин.
3. Празозин.
4. Лозартан.
5. Натрия нитропруссид.
6. Фентоламин.
7. Атенолол.

¹ От лат. sal - соль, urina - моча.

IV. *Механизм гипотензивного действия празозина:*

1. Расширение сосудов вследствие блокады ангиотензиновых рецепторов.
2. Расширение сосудов вследствие блокады кальциевых каналов.

3. Расширение сосудов вследствие блокады α_1 -адренорецепторов.
4. Расширение сосудов вследствие активации калиевых каналов.
- V. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы:

1. Пентамин.
2. Празозин.
3. Каптоприл.
4. Натрия нитропруссид.
5. Лозартан.
6. Эналаприл.
7. Анаприлин.

VI. Принцип действия каптоприла и эналаприла:

1. Угнетают секрецию ренина.
2. Нарушают переход ангиотензиногена в ангиотензин I.
3. Нарушают переход ангиотензина I в ангиотензин II.
4. Блокируют ангиотензиновые рецепторы.

VII. Принцип действия лозартана:

1. Угнетает секрецию ренина.
2. Нарушает переход ангиотензиногена в ангиотензин I.
3. Нарушает переход ангиотензина I в ангиотензин II.
4. Блокирует ангиотензиновые рецепторы.

VIII. Блокатор кальциевых каналов:

1. Празозин.
2. Анаприлин.
3. Лозартан.
4. Фенигидин.
5. Натрия нитропруссид.

IX. Вызывает расширение сосудов в результате образования окиси азота:

1. Натрия нитропруссид.
2. Миноксидил.
3. Фенигидин.
4. Празозин.
5. Лозартан.

Правильные ответы:

- I (3).
II (2).
III (2, 7).
IV (3).
V (3, 5, 6, 7).
VI (3).
VII (4).
VIII (4).
IX (1).

13.6. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ)

Гипертензивные средства способствуют повышению артериального давления при артериальной гипотензии (острой или хронической).

Острая артериальная гипотензия может быть связана с острой сердечной недостаточностью и/или сосудистым коллапсом.

Прежде чем назначать лекарственные средства, необходимо установить, чем вызвана гипотензия (инфарктом или дистрофией миокарда, отравлением химическими веществами или микробными токсинами и др.), так как во многих случаях возможна этиотропная терапия. Патогенетическую терапию артериальных гипотензий осуществляют препаратами,

повышающими артериальное давление. Однако их можно и нужно применять тогда, когда не страдает или не будет нарушено регионарное кровообращение, особенно в жизненно важных органах.

Поскольку падение артериального давления связано со снижением сердечного выброса и/или снижением периферического сопротивления, основные гипертензивные средства, применяемые при острой гипотензии, представлены следующими группами.

I. Средства, повышающие сердечный выброс и тонус периферических сосудов:

Адреномиметики Адреналина гидрохлорид.

II. Средства, повышающие преимущественно тонус периферических сосудов:

A. Адреномиметики Норадrenalина гидротартрат, мезатон.

Б. Средства, стимулирующие ангиотензиновые рецепторы
Ангиотензинамид.

Фармакология адреномиметиков изложена выше (см. раздел 4.1).

Ангиотензинамид (Angiotensinamidum) представляет собой амид эндогенного прессорного вещества ангиотензина II. Один из основных эффектов ангиотензинамида, как и ангиотензина II, - выраженное сужение сосудов, обусловленное действием на ангиотензиновые рецепторы сосудов (главным образом артериальных). Прямого влияния на сердце и его кровоснабжение ангиотензинамид практически не оказывает, вызывает рефлекторную брадикардию (в ответ на повышение артериального давления).

Кроме того, ангиотензинамид стимулирует продукцию альдостерона. Это приводит к задержке в организме ионов натрия и увеличению объема экстрацеллюлярной жидкости, что также способствует повышению артериального давления. Ангиотензинамид применяют при острой артериальной гипотензии. Его вводят внутривенно длительно, так как он действует очень кратковременно.

При некоторых видах шока (например, при кардиогенном) применяют дофамин. В средних терапевтических дозах дофамин оказывает кардиотоническое действие, одновременно расширяя почечные и мезентериальные сосуды.

При гипотензиях с гиповолемией хороший эффект дает переливание крови, плазмы и их заменителей или изотонического раствора натрия хлорида (особенно при кровопотерях, дегидратации организма).

При хронической гипотензии фармакотерапия имеет вспомогательное значение. В этих случаях применяют лекарственные средства, стимулирующие сосудодвигательный центр (кофеин, кордиамин), симпатомиметики (эфедрин), общетонизирующие средства (препараты лимонника, женьшеня), минералокортикоиды (препараты дезоксикортикостерона).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА»

(отметить правильные ответы)

I. При острой гипотензии применяют:

1. Адреналин.
2. Норадrenalин.
3. Мезатон.
4. Ангиотензинамид.
5. Галазолин.
6. Изадрин.

II. Повышают преимущественно тонус сосудов:

1. Адреналин.
2. Норадrenalин.
3. Мезатон.
4. Ангиотензинамид.

III. Одновременно повышает сердечный выброс и тонус периферических сосудов:

1. Ангиотензинамид.
2. Мезатон.

3. Адреналин.

4. Норадреналин.

IV. *Ангиотензинамид:*

1. Относится к группе адреномиметиков.

2. Вызывает выраженное сужение сосудов.

3. Повышает сердечный выброс.

4. Стимулирует продукцию альдостерона.

5. Действует кратковременно.

6. Действует длительно.

V. *Дофамин:*

1. В малых дозах расширяет почечные и мезентериальные сосуды.

2. В малых дозах суживает почечные и мезентериальные сосуды.

3. В средних дозах уменьшает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений.

4. В средних дозах повышает сердечный выброс и частоту сердечных сокращений.

5. Применяется при кардиогенном шоке.

6. Применяется при хронической гипотензии.

Правильные ответы:

I (1, 2, 3, 4).

II (2, 3, 4).

III (3).

IV (2, 4, 5).

V (1, 4, 5).

ГЛАВА 14

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Нарушения секреторной и двигательной активности желудочно-кишечного тракта отмечаются при многих заболеваниях и патологических состояниях. Для нормализации функций желудочно-кишечного тракта используют большой арсенал лекарственных средств. В основном он включает вещества, непосредственно влияющие на секреторную и моторную функции желудка и кишечника, а также на экскреторную активность поджелудочной железы и печени. Вместе с тем в их числе рассматриваются средства, регулирующие аппетит, а также рвотные, противорвотные и некоторые другие препараты.

14.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит регулируется сложной нейрогуморальной системой. Она включает как центральные, так и периферические механизмы. Вкусовые, обонятельные, зрительные ощущения, сигналы из желудочно-кишечного тракта, обмен веществ в периферических тканях можно условно отнести к периферическим механизмам. В ЦНС аппетит контролируется центром голода (латеральные ядра гипоталамуса) и центром насыщения (вентромедиальные ядра гипоталамуса). Аппетит в значительной степени зависит от функционального состояния лимбической системы и коры головного мозга (особенно

лобных долей). Установлена также важная роль в регуляции аппетита эндогенных веществ - лептина, холецистокинина, инсулина и др.

При пониженном аппетите назначают *средства, стимулирующие аппетит*. С этой целью можно использовать горечи, например настойку полыни (*Tinctura Absinthii*), которая возбуждает рецепторы слизистой оболочки полости рта и рефлекторно повышает возбудимость центра голода. При последующем приеме пищи усиливается первая (сложнорефлекторная) фаза секреции желудка.

Существуют также специальные *средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства¹)*. Их применяют при лечении алиментарного² ожирения. Наиболее целесообразный путь лечения ожирения заключается в ограничении количества принимаемой пищи. Однако при

этом возникает тягостное ощущение голода. Для того чтобы его устранить, иногда применяют средства, подавляющие аппетит³.

Эффект анорексигенных средств связывают с их способностью стимулировать центр насыщения путем влияния на различные медиаторные системы. Так, фепранон (Phepranone) усиливает высвобождение и угнетает нейрональный захват норадреналина и дофамина. Сибутрамин (Sibutramine) подавляет нейрональный захват названных моноаминов, а также серотонина. Оба препарата стимулируют ЦНС.

Назначение препаратов, подавляющих аппетит, сочетают с уменьшением количества пищи. Во избежание нарушения сна фепранон и сибутрамин принимают только в первой половине дня. При их использовании возможны тахикардия, повышение артериального давления. Возможно развитие привыкания и лекарственной зависимости.

14.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, ряда гормонов желудочно-кишечного тракта и других эндогенных веществ. Она возрастает при повышении тонуса блуждающего нерва, высвобождении гастрина и гистамина. Напротив, уменьшение холинергических влияний или действия гистамина и гастрина снижает секрецию желудочного сока.

¹ От греч. an - отрицание, orexis - аппетит.

² От лат. alimentarius - пищевой, продовольственный; alo - питать.

³ В последние годы при лечении ожирения испытывают ингибиторы липазы поджелудочной железы (что уменьшает всасывание жиров из кишечника), например орлистат; агонисты β_3 -адренорецепторов (повышают липолиз и термогенез в жировой ткани) и другие препараты.

14.2.1. СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА. СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

К этим группам относятся диагностические и лечебные средства, включая средства заместительной терапии.

С *диагностической целью* назначают препараты гастрина, экстрактивные вещества, редко - гистамин. Если причиной пониженной секреции желудка являются функциональные нарушения, указанные вещества существенно увеличивают отделение желудочного сока; при органических поражениях слизистой оболочки желудка этого не происходит.

Как известно, гастрин образуется в антральной части желудка (при приеме пищи), всасывается в кровь и поступает к железам фундальной части желудка, усиливая их секрецию (действует на соответствующие рецепторы). Гастрин увеличивает выделение хлористоводородной кислоты и пепсиногена, повышает продукцию внутреннего фактора Касла, стимулирует секрецию поджелудочной железы и желчеобразование.

В медицинской практике используют синтетический фрагмент гастрина пентагастрин (Pentagastrinum).

При недостаточности желез желудка нередко проводят *заместительную терапию*, назначая натуральный желудочный сок (Succus gastricus naturalis), пепсин (Pepsinum) и кислоту хлористоводородную разведенную (Acidum hydrochloricum dilutum).

14.2.2. СРЕДСТВА, Понижающие СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

Обычно такие препараты применяют при язвенном поражении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Как известно, хлористоводородную кислоту в желудке секретируют париетальные клетки желез слизистой оболочки. В этом процессе важную роль играет протонный насос (H^+ , K^+ -АТФаза клетки). В свою очередь активность париетальных клеток контролируется рядом биологически активных веществ, среди которых важное место занимают гастрин, гистамин, ацетилхолин. Гастрин выделяется в антральном отделе желудка в ответ на прием пищи. Гистамин секретирется так называемыми паракринными (энтерохромоаффиноподобными)

клетками желудка. Ацетилхолин выделяется из окончаний блуждающего нерва (парасимпатическая иннервация). При стимуляции гастриновых, H_2 -гистаминовых рецепторов и M_3 -холинорецепторов париетальных клеток происходит (через ряд промежуточных звеньев) усиление желудочной секреции (рис. 14.1). Следовательно, понизить желудочную секрецию можно либо ингибируя непосредственно функцию протонного насоса, либо блокируя отмеченные рецепторы, активирующие париетальные клетки.

В медицинской практике применяют следующие группы веществ:

I. *Ингибиторы протонного насоса*: омепразол.

II. *Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов*: ранитидин, фамотидин.

III. *Блокаторы м-холинорецепторов*:

а) м-холиноблокаторы неизбирательного действия атропин;

б) средства, блокирующие преимущественно m_1 -холинорецепторы:

пирензепин.

Омепразол (Omeprazole) угнетает функцию протонного насоса (H^+,K^+ -АТФазы) париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Он эффективно подавляет секрецию хлористоводородной кислоты,

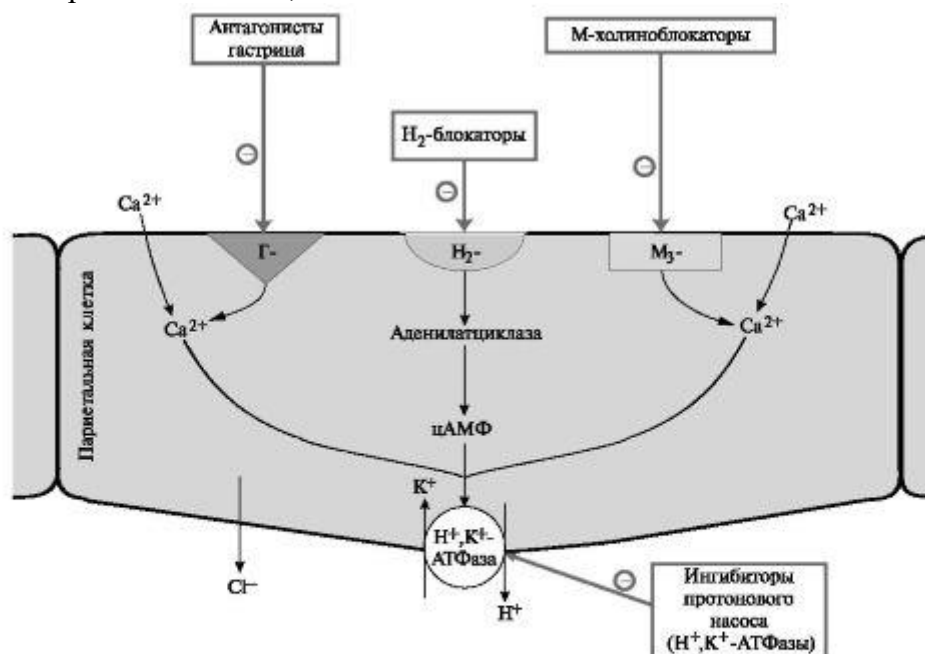


Рис. 14.1. Локализация действия основных групп средств, угнетающих секрецию хлористоводородной кислоты желудка:

Г – гастриновые рецепторы; H_2 – гистаминовые H_2 -рецепторы; M_3 – m_3 -холинорецепторы; ⊖ – угнетающее действие

снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсиногена. Омепразол действует продолжительно. Высокоэффективен при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, язвенном эзофагите.

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина (см. рис. 14.1). Они блокируют гистаминовые H_2 -рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают секрецию хлористоводородной кислоты.

Из лекарственных препаратов этой группы широко применяется ранитидин (Ranitidine). Он высокоэффективен и хорошо переносится.

Фамотидин (Famotidine) активнее ранитидина и действует более продолжительно.

М-холиноблокаторы неизбирательного действия (атропин) в настоящее время применяют редко. В большой степени это связано с тем, что они блокируют м-холинорецепторы не только

в париетальных клетках, но и в других органах и тканях и тем самым вызывают побочные эффекты (сухость во рту, запор, нарушение аккомодации, тахикардия и др.).

Среди м-холиноблокаторов значительно больший интерес представляет пирензепин (Pirenzepine), блокирующий преимущественно м₁-холинорецепторы и в связи с этим дающий меньше побочных эффектов, чем атропин. Полагают, что он снижает желудочную секрецию в результате блокады м₁-холинорецепторов паракринных клеток (секретирующих гистамин), а также м₁-холинорецепторов парасимпатических ганглиев желудка. По эффективности пирензепин уступает ингибиторам протонного насоса и блокаторам гистаминовых H₂-рецепторов.

14.2.3. АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Для снижения повышенной кислотности желудочного сока применяют антацидные¹ средства. Они представляют собой основания, которые вступают в химическую реакцию с хлористоводородной кислотой желудочного сока и нейтрализуют ее. К антацидным средствам относятся натрия гидрокарбонат, магния окись, алюминия гидроокись и кальция карбонат.

Натрия гидрокарбонат (Natrii hydrocarbonas) - быстродействующее антацидное средство с непродолжительным эффектом. Он нейтрализует хлористоводородную кислоту с образованием в желудке двуокиси углерода. Это приводит к растяжению желудка и, кроме

¹ От греч. anti - против, лат. acidus - кислый.

того, может быть причиной вторичного повышения отделения хлористоводородной кислоты.

Действие препаратов магния (например, магния окись - Magnesii oxidum) развивается медленнее, чем натрия гидрокарбоната. Образование двуокиси углерода при их применении не происходит, системного действия они обычно не оказывают. При приеме в больших количествах соединения магния вызывают послабляющий эффект.

Алюминия гидроокись (Aluminii hydroxydum) обладает антацидным и адсорбирующим свойствами. Ее взаимодействие с хлористоводородной кислотой происходит без образования двуокиси углерода, системного алкалоза не возникает.

14.3. ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ

Гастропротекторами называют вещества, которые препятствуют повреждающему воздействию на слизистую оболочку желудка различных факторов (в том числе ферментов, хлористоводородной кислоты). Такие препараты предназначены в основном для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Издавна для защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки применяли вяжущие средства, слизи, адсорбирующие вещества. Однако в последние годы появились более совершенные лекарственные средства подобного типа. Их действие основано либо на механической защите язвенной поверхности (сукралфат, висмута трикалия дицитрат), либо на повышении защитной функции слизистого барьера (карбенексолон, мизопростол).

Сукралфат (Sucralfatum) представляет собой вязкий желто-белый гель, который в кислой среде полимеризуется с образованием вещества, интенсивно покрывающего язвенную поверхность. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует значительно меньше. Принимают препарат перед едой и перед сном.

Висмута трикалия дицитрат (Bismuthi trikalii dicitras) - коллоидная суспензия, которая под влиянием хлористоводородной кислоты желудка образует белый осадок. Он обладает высоким сродством к некротическим тканям язвенной поверхности и покрывает ее защитным слоем. Наряду с гастропротекторным действием препарат оказывает некоторое антацидное, а также противомикробное действие в отношении *Helicobacter pylori* - микроорганизма, имеющего важное значение в этиологии язвенной болезни¹.

¹ При обнаружении *Helicobacter pylori* обычно проводят сочетанное лечение: висмута трикалия дицитрат, метронидазол, антибиотики (амоксциллин, или тетрациклин, или кларитромицин) и средства, снижающие желудочную секрецию.

Действие карбеноксолона (Carbenoxolonum) заключается в усилении секреции слизи клетками слизистой оболочки желудка. Слизь становится более вязкой и образует достаточно прочный защитный барьер. Препарат дает более благоприятный эффект при язвенной болезни желудка, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Гастропротекторное действие оказывают также эндогенные биологически активные вещества - простагландины. Они увеличивают секрецию слизи и бикарбоната, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке, повышают ее устойчивость к повреждающим воздействиям. Кроме того, они угнетают секрецию хлористоводородной кислоты. Создан синтетический препарат простагландина E₁-мизопростол (Misoprostolum). Он особенно показан для предупреждения изъязвления слизистой оболочки желудка при лечении нестероидными противовоспалительными средствами (они угнетают синтез простагландинов). Однако мизопростол нередко вызывает диарею.

Таким образом, действие гастропротекторов направлено на обеспечение более благоприятных условий для заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки путем их предохранения от повреждающих воздействий. Вместе с тем имеются и специальные препараты, которые непосредственно стимулируют регенерацию язв желудка и двенадцатиперстной кишки. К ним относятся оксиферрикорбон натрия (Oxyferriscorboni natrium), солкосерил (Solcoseryl) и некоторые другие.

14.4. РВОТНЫЕ И ПРОТИВРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

14.4.1. РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота - сложнорефлекторный акт, в котором участвуют многие группы мышц. Она возникает при активации центра рвоты разнообразными стимулами. Это могут быть вызывающие отвращение зрительные, обонятельные или вкусовые ощущения, афферентные импульсы при механическом, химическом раздражении рецепторов верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Причиной рвоты может быть также раздражение вестибулярного аппарата.

С центром рвоты связана специальная пусковая зона, расположенная на дне IV желудочка.

Рвотные средства разделяют на вещества центрального и рефлекторного действия. К первым относится апоморфина гидрохлорид (Apomorphini hydrochloridum), который стимулирует дофаминовые рецепторы пусковой зоны рвотного центра (рис. 14.2).



Рис. 14.2. Основная направленность действия ряда рвотных и противорвотных средств

К веществам, рефлекторно возбуждающим рвотный центр, относятся меди сульфат (*Cupri sulfas*) и цинка сульфат (*Zinci sulfas*), которые при приеме внутрь раздражают слизистую оболочку желудка.

Рвотные средства имеют очень ограниченное применение. Иногда при острых отравлениях, если промывание желудка по каким-либо причинам трудно осуществимо, назначают апоморфин подкожно. Кроме того, апоморфин применяют для выработки отрицательного условного рефлекса на этиловый спирт при лечении алкоголизма.

14.4.2. ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Выбор противорвотных средств зависит от причин рвоты. Так, при укачивании (морской и воздушной болезни) рвота связана с чрезмерным возбуждением вестибулярной системы (в которой обнаружены м-холинорецепторы и гистаминовые H₁-рецепторы), откуда импульсы

поступают к центру рвоты. В связи с этим при возможности укачивания рекомендуется профилактический прием лекарственных средств, содержащих м-холиноблокатор скополамин (например, таблетки «Аэрон»¹ - Tabulettae «Aeronum»), либо противогистаминные средства, в частности дипразин, являющийся блокатором гистаминовых H₁-рецепторов.

Активное противорвотное средство метоклопрамид (Metoclopramid) угнетает пусковую зону рвотного центра, блокируя ее дофаминовые рецепторы (см. рис. 14.2). Метоклопрамид применяют при рвоте в послеоперационном периоде, лучевой болезни, токсикозе беременных, при рвоте, вызванной некоторыми лекарственными веществами. При укачивании он неэффективен. Метоклопрамид применяют также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при рефлюксэзофагите, так как он оказывает также так называемое прокинетическое действие: усиливает моторику желудка, ускоряет его опорожнение, повышает перистальтику тонкой кишки.

Противорвотной активностью обладают также антипсихотические средства (этаперазин, галоперидол). Они эффективны при рвоте, вызванной веществами, возбуждающими пусковую зону рвотного центра (гликозиды наперстянки, апоморфин и др.), так как блокируют ее дофаминовые рецепторы. Эти препараты устраняют также рвоту, возникающую в послеоперационном периоде, при лучевой болезни, при токсикозе беременных. При укачивании они неэффективны.

Тиэтилперазин (Thiethylperazin), помимо блока дофаминовых рецепторов пусковой зоны, угнетает непосредственно рвотный центр. Это более универсальное противорвотное средство, применяется при различных видах рвоты.

В последние годы созданы вещества, действующие не на дофаминергическую, а на серотонинергическую передачу. К числу таких средств относится ондансетрон (Ondansetronum), противорвотный эффект которого связан с блокадой определенного подтипа серотониновых рецепторов в периферических тканях и ЦНС. Его применяют для предупреждения и устранения рвоты, возникающей при химиотерапии опухолей, при лучевой болезни.

¹ В состав таблеток «Аэрон» входят м-холиноблокаторы скополамин и гиосциамин камфорнокислый.

14.5. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Эти препараты повышают устойчивость печени к воздействию повреждающих факторов, способствуют восстановлению ее функций, повышают ее детоксикационные возможности. Гепатопротекторный эффект может быть обусловлен нормализацией метаболических процессов в гепатоцитах, повышением активности микросомальных ферментов, восстановлением функций клеточных мембран. Гепатопротекторы применяют при острых и хронических гепатитах, дистрофии и циррозе печени, токсических поражениях печени, в том числе связанных с алкоголизмом.

К гепатопротекторам относятся легалон, эссенциале, адеметионин и др. Легалон (Legalonum) содержит биологически активные вещества растительного происхождения. Гепатопротекторный эффект связывают с угнетением перекисного окисления липидов (антиоксидантное действие), нормализацией обмена фосфолипидов, повышением синтеза белка. Препарат эссенциале (Essentiale) содержит фосфолипиды, необходимые для восстановления мембран гепатоцитов.

Адеметионин (Ademethionin) является синтетическим аналогом эндогенного соединения, образующегося в организме. Играет важную роль в метаболизме печени. Препарат предупреждает и уменьшает внутрипеченочный холестаз, оказывает антиоксидантное, детоксикационное действие, стимулирует регенерацию гепатоцитов.

14.6. ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Желчь содержит желчные кислоты, которые эмульгируют жиры и способствуют их всасыванию в кишечнике, улучшают всасывание жирорастворимых витаминов. Недостаток желчи может быть связан с нарушением ее образования в клетках печени или с затруднением

выхода в двенадцатиперстную кишку из желчных протоков. В связи с этим желчегонные средства представлены следующими группами:

I. Средства, стимулирующие образование желчи (Choleretica).

II. Средства, способствующие выведению желчи (Cholagoga).

Средства, стимулирующие образование желчи:

A. *Препараты, содержащие желчь:*

таблетки «Аллохол» (Tabulettae «Allocholum»);

таблетки «Холензим» (Tabulettae «Cholenzymum»);

таблетки «Лиобил» (Tabulettae «Liobilum»).

B. *Растительные средства:*

холосас (Cholosasum);

препараты цветков бессмертника, кукурузных рылец.

V. *Синтетические средства:* оксафенамид (Oxaphenamidum).

Все приведенные препараты повышают продукцию желчи печеночными клетками. Оксафенамид способствует не только образованию, но и отделению желчи.

Выведению желчи способствуют вещества, расслабляющие сфинктер Одди (сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы): м-холиноблокаторы (атропин) и спазмолитики миотропного действия, например, но-шпа (No-spa), папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum). Магния сульфат при введении через зонд в двенадцатиперстную кишку вызывает рефлекторное сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди.

Желчегонные средства применяют при хроническом гепатите, холангите, хроническом холецистите, дискинезии желчных путей.

14.7. СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСТВОРЕНИЮ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ (ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

В последние годы созданы лекарственные средства, которые могут вызывать растворение холестериновых камней небольшого размера (содержащих мало кальция) в желчном пузыре. Указанным свойством обладают хенодесоксихолевая кислота (Acidum chenodesoxycholicum) и урсодесоксихолевая кислота (Acidum ursodesoxycholicum). При применении этих кислот уменьшается концентрация холестерина в желчи. Полагают, что хенодесоксихолевая кислота угнетает синтез холестерина в печени. Урсодесоксихолевая кислота уменьшает выделение холестерина печеночными клетками в желчь, а также снижает всасывание холестерина из кишечника. При понижении концентрации в желчи холестерина уменьшается вероятность формирования холестериновых камней в желчном пузыре, а также происходит их постепенное растворение. Указанные препараты эффективны только у части больных при длительном применении (6-12 мес и более).

14.8. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При недостаточности функции поджелудочной железы обычно проводят *заместительную терапию*. С этой целью назначают, в частности, панкреатин (Pancreatinum) - ферментный препарат, содержащий преимущественно трипсин и амилазу. Его применяют при хронических панкреатитах, энтероколитах. Указанные ферменты входят также в состав комбинированных препаратов панзинорм форте (Panzynorm forte), фестал (Festal), мезим форте (Mezym forte) и др.

14.9. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

При спастических состояниях желудочно-кишечного тракта для *понижения его тонуса и двигательной активности* применяют м-холиноблокаторы (группа атропина), а также миотропные спазмолитики (папаверина гидрохлорид, но-шпа), действующие непосредственно на гладкую мускулатуру кишечника.

При острой и хронической диарее нередко применяют лоперамид (Loperamidum), который угнетает перистальтику кишечника, стимулируя опиоидные рецепторы.

Стимулирующее влияние на желудочно-кишечный тракт оказывают так называемые *прокинети́ческие средства*. Эти вещества повышают тонус и двигательную активность преимущественно его верхних отделов, способствуют эвакуации содержимого желудка в кишечник, усиливают перистальтику тонкой кишки. К ним относятся метоклопрамид и домперидон (Domperidone), которые используют для ускорения опорожнения желудка, при забросе содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс), поскольку одновременно повышают тонус нижнего сфинктера пищевода.

При атонии кишечника для *повышения его тонуса и усиления перистальтики* применяют вещества, которые усиливают парасимпатические (холинергические) влияния на кишечник: антихолинэстеразные средства (прозерин) и м-холиномиметики (ацеклидин). Сократительную активность кишечника повышают также слабительные средства, которые применяют при запоре.

14.9.1. СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация слабительных средств:

I. Средства, действующие на протяжении всего кишечника:

A. *Солевые слабительные*: магния сульфат, натрия сульфат. Б. *Растительные масла*: масло касторовое.

II. Средства, действующие преимущественно на толстую кишку:

A. *Растительные препараты, содержащие антрагликозиды*: экстракт крушины, таблетки ревеня, препараты сенны. Б. *Синтетические средства*: фенолфталеин, изафенин.

Средства, действующие на протяжении всего кишечника, применяют главным образом при остром запоре.

Солевые слабительные - магния сульфат и натрия сульфат (Natrii sulfas) диссоциируют в кишечнике с образованием плохо всасывающихся ионов, что приводит к повышению осмотического давления в просвете кишечника, нарушению абсорбции жидкой части химуса и увеличению объема содержимого кишечника. В результате возбуждаются механорецепторы и усиливается перистальтика. Послабляющее действие наступает через 4-6 ч. Для ускорения эффекта солевые слабительные запивают 1-2 стаканами воды.

Помимо острого запора, солевые слабительные применяют при отравлениях химическими веществами (задерживается их всасывание).

Действующим началом масла касторового (Oleum Ricini) является рициноловая кислота (образуется под влиянием липазы), которая раздражает рецепторы кишечника, нарушает транспорт ионов, задерживает всасывание воды. Это ведет к повышению моторики и ускорению опорожнения кишечника. Эффект проявляется через

2-6 ч.

Слабительные, действующие на протяжении всего кишечника, нельзя применять при хроническом запоре, поскольку в этом случае необходим их длительный регулярный прием (иногда многие годы). Такие слабительные нарушают всасывание питательных веществ. При хронических запорах показаны слабительные, действующие преимущественно на толстую кишку.

Широко применяют препараты различных растений (ревеня, крушины, сенны и др.), содержащих антрагликозиды. Последние

стимулируют рецепторы толстой кишки (а также задерживают всасывание электролитов и воды) и усиливают ее перистальтику. Послабляющее действие наступает через 8-12 ч после приема внутрь. Обычно такие препараты дают перед сном; эффект наступает на следующий день.

Фенолфталеин (Phenolphthaleinum) и изафенин (Isapheninum) также оказывают раздражающее действие на рецепторы толстой кишки, задерживают абсорбцию электролитов и воды. Назначают внутрь. Послабляющий эффект развивается через 6-8 ч.

При длительном применении слабительных средств к ним может возникнуть привыкание. В этом случае приходится чередовать различные препараты.

Для быстрого опорожнения прямой кишки нередко используют свечи с глицерином (Suppositoria cum Glycerino). Они оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку и стимулируют сокращения прямой кишки. Эффект развивается через 15-30 мин.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

(отметить правильные ответы)

I. Для повышения аппетита применяют:

1. Пепсин.
2. Фепранон.
3. Холосас.
4. Настойку полыни.
5. Таблетки «Холензим».

II. С диагностической целью используют:

1. Пепсин.
2. Кислоту хлористоводородную разведенную.
3. Пентагастрин.
4. Сок желудочный.

III. Механизм снижения желудочной секреции под влиянием ранитидина:

1. Ингибирует протонный насос.
2. Блокирует м-холинорецепторы.
3. Блокирует гистаминовые H₂-рецепторы.

IV. Механизм снижения желудочной секреции под влиянием омепразола:

1. Ингибирует протонный насос.
2. Блокирует м-холинорецепторы.
3. Блокирует гистаминовые H₂-рецепторы.

V. Гастропротекторные средства:

1. Сукралфат.
2. Висмута трикалия дицитрат.
3. Мизопростол.
4. Адеметионин.
5. Эссенциале.

VI. Гепатопротекторные средства:

1. Сукралфат.
2. Висмута трикалия дицитрат.
3. Мизопростол.
4. Адеметионин.
5. Эссенциале.
6. Легалон.

VII. Холелитолитические средства:

1. Таблетки «Холензим».
2. Холосас.
3. Кислота урсодезоксихолевая.
4. Кислота хенодезоксихолевая.
5. Изафенин.

VIII. Противорвотные средства:

1. Апоморфин.
2. Таблетки «Аэрон».
3. Метоклопрамид.
4. Тиэтилперазин.
5. Омепразол.
6. Этаперазин.
7. Ондансетрон.

IX. Средства миотропного действия, понижающие тонус и перистальтику кишечника:

1. Прозерин.
2. Папаверин.
3. Масло касторовое.
4. Но-шпа.
5. Атропин.

X. На протяжении всего кишечника действуют:

1. Фенолфталеин.
2. Препараты крушины.
3. Препараты сенны.
4. Масло касторовое.
5. Магния сульфат.
6. Натрия сульфат.

XI. При хронических запорах назначают:

1. Препараты крушины.
2. Препараты ревеня.
3. Препараты сенны.
4. Масло касторовое.
5. Фенолфталеин.
6. Магния сульфат.
7. Натрия сульфат.
8. Изафенин.

Правильные ответы:

- I (4).
II (3).
III (3).
IV (1).
V (1, 2, 3).
VI (4, 5, 6).
VII (3, 4).
VIII (2, 3, 4, 6, 7).
IX (2, 4).
X (4, 5, 6).
XI (1, 2, 3, 5, 8).

ГЛАВА 15

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

Мочегонные средства предназначены в основном для выведения из организма избыточных количеств воды и устранения отеков различного происхождения. Их применяют также для снижения артериального давления. Кроме того, отдельные препараты используют при лечении отравлений химическими веществами для ускорения их элиминации¹ из организма.

Повышение диуреза связано с воздействием мочегонных средств на мочеобразование, которое включает три процесса: фильтрацию, реабсорбцию и секрецию.

Мочеобразование начинается с фильтрации плазмы крови через мембраны капилляров сосудистого клубочка и его капсулы. Через поры этих мембран проходит почти вся плазма, за исключением белков большой относительной молекулярной массы и веществ, с ними связанных, а также липидов. В сутки почки взрослого человека фильтруют около 170 л воды, из которых с мочой выделяется только приблизительно 1,5 л, а остальная вода реабсорбируется.

Процессы реабсорбции и секреции происходят на протяжении нефрона: в проксимальных канальцах, петле нефрона (петле Генле), дистальных канальцах и собирательных канальцах/трубках.

Большинство мочегонных средств повышают диурез в результате уменьшения реабсорбции воды из почечных канальцев (что и приводит к

¹ От лат. *eliminare* - изгонять.

большему по сравнению с нормой ее выведению почками). Уменьшить реабсорбцию воды из почечных канальцев можно несколькими путями. Многие диуретики действуют непосредственно на транспортные системы эпителия почечных канальцев и нарушают реабсорбцию ионов. В результате содержание ионов в канальцах повышается, что приводит к задержке реабсорбции воды. Кроме того, можно нарушить реабсорбцию ионов, влияя на гормональную регуляцию мочеобразования, в частности, угнетая действие альдостерона. Наконец, реабсорбцию воды из почечных канальцев задерживают вещества с осмотической активностью. Они повышают осмотическое давление мочи, что и приводит к уменьшению реабсорбции воды из канальцев.

Мочегонные средства представлены следующими группами.

I. Диуретики, оказывающие прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев

1. Действующие на толстый сегмент восходящей части петли Генле («петлевые» диуретики):

фуросемид.

2. Действующие на начальный отдел дистальных канальцев: дихлотиазид.

3. Действующий на конечный отдел дистальных канальцев и собирательные канальцы («калиймагнийсберегающий» диуретик):

триамтерен.

II. Антагонист альдостерона

Действующий на конечный отдел дистальных канальцев и собирательные канальцы («калиймагнийсберегающий» диуретик): спиронолактон.

III. Осмотический диуретик Действующий на протяжении всего нефрона: маннит.

15.1. ДИУРЕТИКИ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПРЯМОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Препараты данной группы угнетают функцию транспортных систем эпителия почечных канальцев. Это проявляется главным образом в уменьшении реабсорбции ионов натрия, хлора и соответствующих количеств воды (рис. 15.1).

Группу «петлевых» диуретиков представляет фуросемид. Фуросемид (*Furosemidum*) - высокоэффективный, быстро- и короткодействующий препарат. Он угнетает в основном активную реабсорбцию ионов хлора и натрия в толстом сегменте восходящей части петли нефрона (табл. 15.1). Повышает выведение ионов калия, магния и кальция. Фуросемид вызывает умеренный гипотензивный эффект.

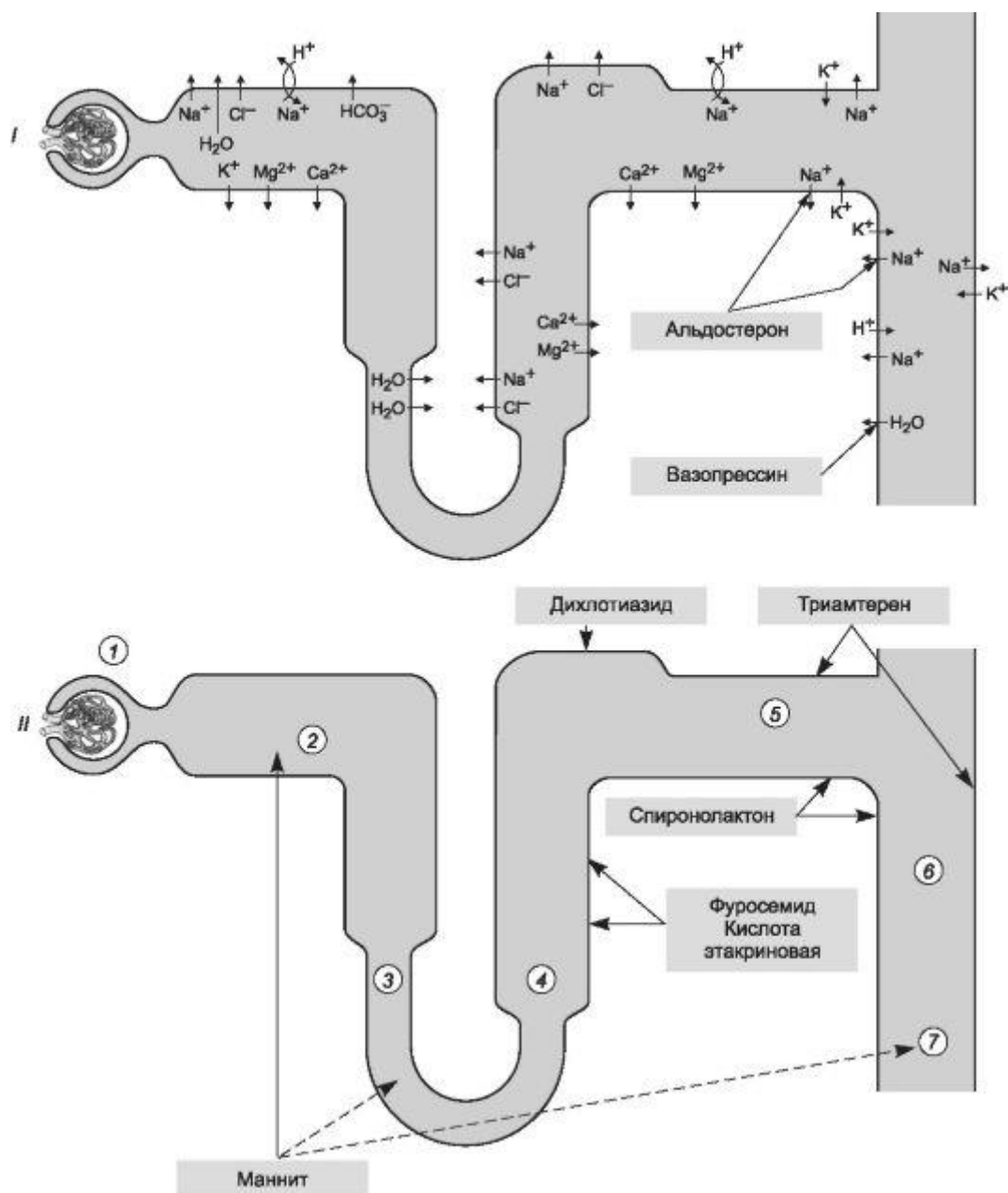


Рис. 15.1. Процессы, участвующие в мочеобразовании, и локализация действия диуретиков: I - мочеобразование; II - локализация действия диуретиков; 1 - сосудистый клубочек с капсулой; 2 - проксимальный извитой каналец; 3 - нисходящая часть петли Генле; 4 - восходящая часть петли Генле; 5 - дистальный извитой каналец; 6 - собирательный каналец; 7 - собирательная трубка

Таблица 15.1. Сравнительная характеристика некоторых мочегонных средств

Препараты	Выведение с мочой						Основная локализация действия	Возможные побочные эффекты
	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	уратов		
Дихлотиазид	↑	↑	↑	↑	↓	↓	Начальная часть дистальных канальцев	Гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия
Фуросемид	↑	↑	↑	↑	↑	↓	Толстый сегмент восходящей части петли Генле	Гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперурикемия, ототоксичность
Триамтерен	↑	↑	↓	↓	↓	↑ ¹	Конечная часть дистальных канальцев и собирательные канальцы ²	Гиперкалиемия
Спиронолактон	↑	↑	↓	↓	↑	-/↓		Гиперкалиемия, гипекомастия

¹ Эффект выражен незначительно.

² Механизм действия триамтерена и спиронолактона различен. Примечание: ↑ - повышение, ↓ - понижение, (-) - отсутствие эффекта.

Применяют как мочегонное средство, при отеке легких, отеке мозга, для форсированного диуреза при острых отравлениях химическими веществами, для снижения артериального давления при артериальной гипертензии, при гиперкальциемии. Возможны гипокалиемия, гипомагниемия, снижение слуха.

Одно из широко применяемых и эффективных мочегонных средств - дихлотиазид (Dichlothiazidum). Угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора. Кроме того, под его влиянием повышается выведение калия, магния и HCO₃. Помимо мочегонного действия, дихлотиазид имеет гипотензивные свойства.

Применяют дихлотиазид в качестве диуретика, как гипотензивное средство, при глаукоме, а также при несахарном мочеизнурении, при котором он уменьшает диурез (механизм действия неясен), при гиперкальциурии. Основные побочные эффекты: гипокалиемия, гипомагниемия и др. (см. табл. 15.1).

Триамтерен (Triamterenum) относится к мочегонным средствам, задерживающим в организме ионы калия и магния. Диуретическая эффективность триамтерена невысокая.

Триамтерен обычно применяют в сочетании с мочегонными препаратами, вызывающими гипокалиемию и гипомагниемия (например, с дихлотиазидом).

15.2. АНТАГОНИСТ АЛЬДОСТЕРОНА

Альдостерон уменьшает выделение с мочой ионов натрия (увеличивая их обратное всасывание) и повышает секрецию ионов калия. Спинонолактон (Spironolactonum) устраняет влияние альдостерона на функцию почечных канальцев, блокируя рецепторы, с которыми взаимодействует альдостерон. Он повышает выведение с мочой ионов натрия, хлора и соответствующего количества воды, задерживает ионы калия и магния (см. табл. 15.1).

Спинонолактон относительно малоактивный диуретик, более эффективен при отеках, связанных с повышенной продукцией альдостерона. Действие развивается медленно, в течение 2-5 дней. Спинонолактон нередко сочетают с другими мочегонными средствами, особенно с теми, которые вызывают гипокалиемию и гипомагниемия.

15.3. ОСМОТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Основным препаратом этой группы является маннит (Mannitum). При попадании в просвет почечных канальцев он практически не реабсорбируется и создает там высокое осмотическое давление. При этом существенно снижается реабсорбция воды и в некоторой степени ионов натрия. Действует на протяжении всех канальцев (в основном в проксимальных канальцах). Маннит вводят внутривенно, поэтому осмотическое давление повышается и в крови, что

обуславливает его *дегидратирующий эффект* (вода из тканей более интенсивно поступает в кровяное русло).

Маннит используют как мочегонное, дегидратирующее средство (при отеке мозга), при острых отравлениях химическими веществами.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)»

(отметить правильные ответы)

I. *Оказывают прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев:*

1. Маннит.
2. Спиронолактон.
3. Фуросемид.
4. Дихлотиазид.
5. Триамтерен.

II. *Основная локализация действия фуросемида:*

1. Толстый сегмент восходящей части петли Генле.
2. Начальный отдел дистальных канальцев.
3. Конечный отдел дистальных канальцев и собирательные канальцы.

III. *Фуросемиду свойственны:*

1. Быстрое развитие эффекта.
2. Медленное развитие эффекта.
3. Непродолжительное действие.
4. Длительное действие.
5. Невысокая эффективность.
6. Высокая эффективность.

IV. *Побочные эффекты фуросемида:*

1. Гипокалиемия.
2. Гипомагниемия.
3. Отеки.
4. Повышение артериального давления.
5. Повышение содержания мочевой кислоты в крови.
6. Нарушения слуха.

V. *Дихлотиазид:*

1. Действует на толстый сегмент восходящей части петли Генле.
2. Действует на начальный отдел дистальных канальцев.
3. Увеличивает выведение ионов натрия и хлора из организма.
4. Уменьшает выведение ионов калия и магния из организма.
5. По эффективности превосходит фуросемид.

VI. *Мочегонное средство - антагонист альдостерона:*

1. Триамтерен.
2. Дихлотиазид.
3. Маннит.
4. Спиронолактон.
5. Фуросемид.

VII. *Маннит:*

1. Является антагонистом альдостерона.
2. Является осмотическим диуретиком.
3. Действует на протяжении всех канальцев.
4. Действует на конечный отдел дистальных канальцев и собирательные канальцы/трубки.
5. Применяется при отеке мозга.

Правильные ответы:

I (3, 4, 5).

II (1).

III (1, 3, 6).

IV (1, 2, 5, 6).

V (2, 3).

VI (4).

VII (2, 3, 5).

ГЛАВА 16

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ

Сократительная активность и тонус миометрия регулируются нейрогуморальными механизмами. В миометрии находятся м-холинорецепторы, а также α - и β_2 -адренорецепторы. Стимуляция м-холинорецепторов и α -адренорецепторов вызывает стимулирующий эффект, а β_2 -адренорецепторов - угнетающий. Кроме того, существенное стимулирующее влияние на сократительную активность оказывают женские половые гормоны эстрогены, гормон задней доли гипофиза окситоцин, а также простагландины. Вместе с тем имеются эндогенные вещества, угнетающие сократительную активность миометрия (прогестерон). Фармакологическая регуляция сократительной функции миометрия в значительной степени базируется на использовании эндогенных веществ или препаратов, видоизменяющих нейрогенные или гуморальные влияния на матку.

Вещества, влияющие на сократительную активность и тонус миометрия, подразделяют на следующие группы.

I. Средства, преимущественно влияющие на сократительную активность миометрия

1. Усиливающие сократительную активность:

окситоцин, питуитрин, динопрост (простагландин F_{2a}), динопростон (простагландин E_2).

2. Ослабляющие сократительную активность (токолитические средства):

вещества, стимулирующие преимущественно β_2 -адренорецепторы - фенотерол, сальбутамол.

II. Средства, преимущественно повышающие тонус миометрия

1. *Препараты растительного происхождения (алкалоиды и препараты спорыньи):*

эргометрина малеат, эрготамина гидротартрат.

2. *Синтетические средства:* котарнина хлорид.

III. Средства, понижающие тонус шейки матки

Атропина сульфат, динопрост, динопростон.

Из средств, преимущественно усиливающих сократительную активность миометрия, наибольший интерес представляют эндогенные вещества. Одним из них является гормон задней доли гипофиза окситоцин (*Oxytocinum*). Усиливает сократительную активность миометрия. Беременная матка более чувствительна к окситоцину, чем небеременная. Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума во время родов. Высокая чувствительность к окситоцину сохраняется несколько дней после родов. Под влиянием окситоцина увеличиваются амплитуда и частота сокращений миометрия. Одновременно возрастает и тонус миометрия, особенно при введении больших доз окситоцина.

Окситоцин применяют в основном для вызывания и стимуляции родов. Кроме того, его используют при кровотечениях и атонии матки в послеродовом периоде.

Окситоцин содержится в препарате задней доли гипофиза питуитрине (*Pituitrinum*). В него также входит антидиуретический гормон вазопрессин, что может вызывать повышение артериального давления.

В последние годы большое внимание привлекли эндогенные вещества простагландины, многие из которых заметно стимулируют миометрий. Они действуют на беременную матку во все сроки беременности, а некоторые из них - и на небеременную матку.

В акушерско-гинекологической практике используют препараты простагландинов F_{2a} и E_2

Динопрост (простагландин F_{2a} - *Dinoprost*) вызывает ритмические сокращения и повышение тонуса беременной и небеременной матки наряду с расширением шейки матки. Кроме того, динопрост повышает тонус бронхиальных мышц, в больших дозах несколько повышает артериальное давление.

Динопростон (простагландин E₂ - Dinoprostone) также усиливает ритмические сокращения миометрия беременной матки и повышает ее тонус, расслабляет шейку матки. В отличие от динопроста снижает артериальное давление, расширяет бронхи.

Динопрост и динопростон применяют для проведения медицинских аборт и иногда с целью ускорения родов. Однако при их применении при родах возможна чрезмерная стимуляция сократительной активности миометрия с нарушением кровоснабжения матки и плаценты. Поэтому основным препаратом для стимуляции родовой деятельности остается окситоцин.

В некоторых случаях способствуют родоразрешению средства, понижающие тонус шейки матки (группа атропина). Аналогичное влияние на шейку матки оказывают простагландины.

К средствам, ослабляющим сократительную активность миометрия (так называемые *токолитические средства*¹), относятся препараты, стимулирующие β₂-адренорецепторы матки - фенотерол, сальбутамол. Их назначают главным образом для задержки преждевременно наступающих родов.

Для предупреждения выкидышей и сохранения беременности нередко назначают *гестагены*, подавляющие возбудимость миометрия.

Средства, преимущественно повышающие тонус миометрия, используют главным образом для остановки маточных кровотечений. Эти препараты стойко повышают тонус миометрия, вследствие этого происходит механическое сжатие мелких сосудов. С этой целью широко применяют препараты алкалоидов спорыньи и некоторые синтетические средства.

Особенно выражено тонизирующее влияние на мышцу матки у эргометрина (Ergometrini maleas) изрготамина (Ergotamini hydrotartras). После их введения наступает длительное тоническое сокращение миометрия.

Их применяют для прекращения маточных кровотечений и ускорения обратного развития (инволюции) матки в послеродовом периоде. Эрготамин эффективен также при мигрени (уменьшает пульсовые колебания мозговых сосудов).

Алкалоиды спорыньи не следует использовать для ускорения родоразрешения, так как они не усиливают физиологические ритмические сокращения миометрия, а резко повышают его тонус и могут стать причиной асфиксии плода.

К синтетическим средствам, применяемым для повышения тонуса миометрия, относится котарнина хлорид (Cotarnini chloridum). Его применяют при маточных кровотечениях.

¹ Средства, задерживающие родоразрешение (от греч. tocos - рождение).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ»

(отметить правильные ответы)

I. Средства, повышающие преимущественно сократительную активность миометрия:

1. Эргометрин.
2. Окситоцин.
3. Динопрост.
4. Динопростон.
5. Котарнин.
6. Фенотерол.

II. Окситоцин:

1. Является гормоном задней доли гипофиза.
2. Является препаратом простагландина E₂.
3. Повышает сократительную активность миометрия.
4. Понижает сократительную активность миометрия.

III. Матка наиболее чувствительна к окситоцину:

1. В ранние сроки беременности.
2. В период перед родами.

3. Во время родов.
4. В раннем послеродовом периоде.

IV. *Динопрост и динопростон:*

1. Являются гормонами задней доли гипофиза.
2. Являются препаратами простагландинов.
3. Усиливают сократительную активность матки независимо от срока беременности.
4. Чувствительность матки к препаратам повышается с увеличением срока беременности.
5. Способствуют секреции молока у кормящих матерей.

V. *Средства, преимущественно повышающие тонус миометрия:*

1. Окситоцин.
2. Динопрост.
3. Динопростон.
4. Эрготамин.
5. Котарнин.
6. Эргометрин.

VI. *Препараты алкалоидов спорыньи применяют:*

1. Для вызывания и стимуляции родов.
2. Для остановки маточных кровотечений.
3. Для ускорения инволюции матки в послеродовом периоде.

VII. *Средства, ослабляющие сократительную активность миометрия:*

1. Фенотерол.
2. Сальбутамол.
3. Окситоцин.
4. Динопрост.
5. Эргометрин.

Правильные ответы:

I (2, 3, 4).

II (1, 3).

III (2, 3, 4).

IV (2, 3).

V (4, 5, 6).

VI (2, 3).

VII (1, 2).

ГЛАВА 17 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Препараты, регулирующие кроветворение, подразделяют на следующие группы. I. Средства, влияющие на эритропоэз

Средства, стимулирующие эритропоэз

1. *Применяемые при гипохромных анемиях: А. При железодефицитных анемиях*

а) препараты железа:

железа закисного лактат, феррум лек, ферковен;

б) препараты кобальта: коамид.

Б. Применяемые при анемиях, возникающих при некоторых хронических заболеваниях: эпоэтин альфа.

2. *Применяемые при гиперхромных анемиях:* цианокобаламин, кислота фолиевая.

II. Средства, влияющие на лейкопоэз

Средства, стимулирующие лейкопоэз

Натрия нуклеинат, пентоксил, молграмостим, филграстим.

Средства, угнетающие лейкопоэз См. противоопухолевые средства (гл. 32).

17.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ

Из стимуляторов эритропоэза, применяемых *при гипохромных анемиях*, большую роль играют препараты железа.

В основе развития гипохромных анемий лежит недостаточная продукция гемоглобина эритробластами костного мозга в связи с дефицитом железа или с нарушением его метаболизма.

Препараты железа применяют при железодефицитных гипохромных анемиях (например, при хронических кровотечениях, нарушениях всасывания железа, при беременности). Внутрь назначают железа закисного сульфат (Ferrosi sulfas), железа закисного лактат (Ferri lactas).

Если всасывание железа из пищеварительного тракта нарушено, то используют препараты для парентерального введения, например ферковен (Fercovenum), Феррум Лек (Ferrum Lek).

При гипохромных анемиях применяют также некоторые препараты кобальта, в частности коамид (Coamidum).

Методом генной инженерии создан препарат эпоэтин альфа (Epoetin alfa) и эпоэтин бета (Epoetin beta), аналог эритропоэтина - эндогенного фактора роста, регулирующего эритропоэз. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроцитов. Его применяют при анемиях, связанных с хронической недостаточностью почек, с ревматоидным артритом, злокачественными опухолями, СПИДом, при анемиях у недоношенных детей.

При гиперхромных анемиях применяют цианокобаламин и кислоту фолиевую, которые участвуют в синтезе нуклеиновых кислот.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) назначают при злокачественной (пернициозной) анемии. Возникновение пернициозной анемии связано с нарушением всасывания цианокобаламина, так как у таких больных отсутствует «внутренний фактор Касла». В обычных условиях он вырабатывается слизистой оболочкой желудка и обеспечивает всасывание цианокобаламина в тонкой кишке.

При злокачественном малокровии цианокобаламин вводят парентерально. Он нормализует картину крови, а также устраняет или ослабляет неврологические нарушения и поражения слизистой оболочки языка. Ахлоргидрия желудочного сока сохраняется.

Кислоту фолиевую (витамин В_с) назначают при алиментарных и медикаментозных макроцитарных анемиях, спру¹, анемии беременных. Для лечения злокачественного малокровия кислоту фолиевую отдельно не назначают, так как она не только не устраняет пато-

¹ Спру - хроническое заболевание, проявляющееся диареей, глосситом, анемией, общим истощением и гипофункцией эндокринных желез.

логических изменений нервной системы, но даже усиливает их. Нормализуется лишь картина крови. В связи с этим при злокачественном малокровии кислоту фолиевую комбинируют с цианокобаламином.

17.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ

При лейкопении и агранулоцитозе (при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, при отравлении рядом химических веществ, при лучевой болезни) используют *средства, стимулирующие лейкопоэз*. С этой целью применяют натрия нуклеинат, пентоксил. Однако они эффективны только при легких формах лейкопений.

Натрия нуклеинат (Natrii nucleinas) - натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой из дрожжей. Применяют для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов.

Пентоксил (Pentoxylum) - синтетический препарат. Стимулирует лейкопоэз, ускоряет заживление ран, оказывает противовоспалительное действие. Аналогичными свойствами обладает метилурацил (Methyluracilum).

При лейкопении применяют также препараты эндогенных факторов роста, регулирующих лейкопоэз (так называемые *колониестимулирующие факторы*). Они созданы методом генной инженерии. Одним из них является молграмостим (Molgramostim). Стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. Гранулоциты и моноциты/макрофаги образуют одну из важных систем защиты организма. Они осуществляют фагоцитоз, секретируют биологически активные соединения, стимулируют

иммунные процессы. Благодаря этим механизмам организм защищается против бактерий, грибов, паразитов, опухолевых поражений.

Молграмостим применяют при угнетении лейкопоэза, связанном с химиотерапией опухолей, при миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, пересадке костного мозга, лейкопении, вызванной различными инфекциями, в комплексной терапии СПИДа.

К этой же группе относится препарат филграстим (Filgrastim), который стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов и активность зрелых гранулоцитов (нейтрофилов). Показания к применению аналогичны таковым для молграмостима.

Средства, угнетающие лейкопоэз, применяют при ряде онкологических заболеваний: лейкозах, лимфогранулематозе (см. гл. 32).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ»

(отметить правильные ответы)

I. *При гипохромных анемиях применяют:*

1. Ферковен.
2. Феррум Лек.
3. Цианокобаламин.
4. Кислоту фолиевую.
5. Коамид.
6. Эпоэтин альфа.

II. *Препараты железа, которые назначают внутрь:*

1. Железа закисного сульфат.
2. Феррум Лек.
3. Ферковен.
4. Железа закисного лактат.

III. *Препараты железа, которые вводят парентерально:*

1. Железа закисного сульфат.
2. Железа закисного лактат.
3. Ферковен.
4. Феррум Лек.

IV. *Препараты для лечения гиперхромных анемий:*

1. Ферковен.
2. Железа закисного лактат.
3. Цианокобаламин.
4. Коамид.
5. Эпоэтин альфа.
6. Кислота фолиевая.

V. *Цианокобаламин при пернициозной (злокачественной) анемии вводят:*

1. Энтерально.
2. Парентерально.

VI. *При лейкопении применяют:*

1. Пентоксил.
2. Натрия нуклеинат.
3. Молграмостим.
4. Филграстим.
5. Кислоту фолиевую

VII. *Препараты эндогенных факторов роста, регулирующие лейкопоэз:*

1. Пентоксил.
2. Натрия нуклеинат.
3. Филграстим.
4. Молграмостим.

Правильные ответы:

I (1, 2, 5, 6).

II (1, 4).

III (3, 4).

IV (3, 6).

V (2).

VI (1, 2, 3, 4).

VII (3, 4).

ГЛАВА 18

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ

Процесс гемостаза¹ обеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и в зависимости от конкретных условий преобладает одна или другая. Так, если повреждается сосуд и возникает кровотечение, то сосуд спазмируется, активируются агрегация тромбоцитов и свертывание крови, образуется тромб и кровотечение останавливается. Вместе с тем в норме чрезмерного тромбообразования не происходит, так как оно лимитируется процессом фибринолиза. В последующем фибринолитическая система обеспечивает постепенное растворение тромба и восстановление проходимости сосуда. При нарушении равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами может возникать либо повышенная кровоточивость, либо распространенный тромбоз. Оба состояния требуют лекарственной коррекции.

Средства, влияющие на тромбообразование, подразделяются следующим образом.

I. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбозов

1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).

¹ Гемостаз - остановка кровотечения (от греч. haima - кровь, stasis - остановка).

2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты).

3. Фибринолитические средства (тромболитические средства). II. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики)

1. Средства, повышающие свертывание крови:

а) для местного применения;

б) системного действия.

2. Антифибринолитические средства.

18.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ

Данная группа препаратов имеет широкое применение в медицинской практике при лечении тромбозов, в комплексной терапии инфаркта миокарда, для профилактики тромбоэмболии, при нарушениях микроциркуляции и т.д.

18.1.1. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

В процессе агрегации тромбоцитов важную роль играет система тромбоксан-простациклин (рис. 18.1). Эти вещества относятся к числу конечных продуктов так называемого арахидонового каскада.

Арахидоновая кислота переходит в циклоэндопероксиды под влиянием фермента циклооксигеназы. В разных клетках из циклоэндопероксидов могут синтезироваться тромбоксан или простациклин. Тромбоксан образуется в основном в тромбоцитах. Этот процесс

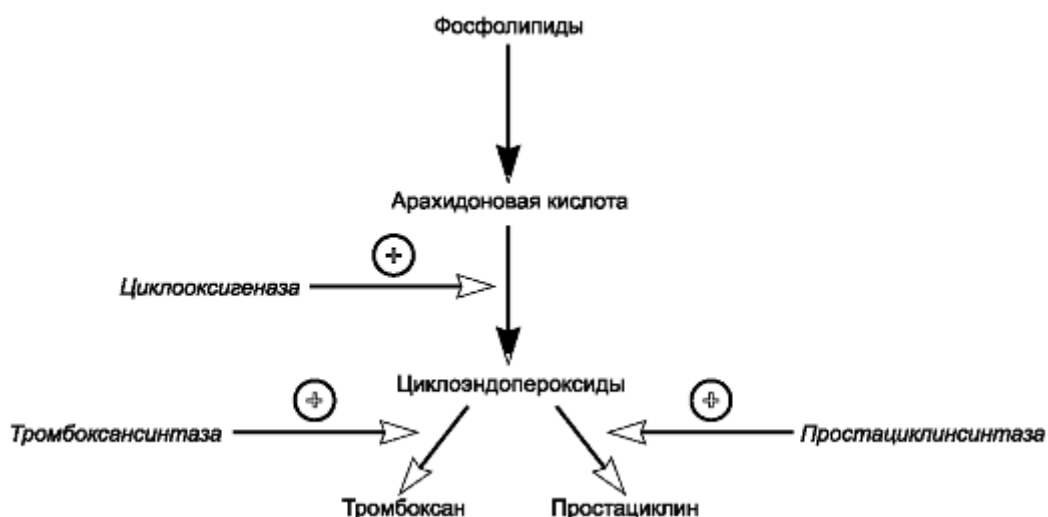


Рис. 18.1. Система тромбоксан-простациклин

стимулирует тромбоксансинтаза. Простациклин образуется главным образом в сосудистой стенке. В его синтезе участвует фермент простациклинсинтаза. Тромбоксан повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает спазм сосудов. Простациклин, напротив, понижает агрегацию тромбоцитов и расширяет сосуды. Следовательно, средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов, должны либо понижать активность тромбоксановой системы, либо повышать активность простациклиновой системы.

Кроме тромбоксановых и простациклиновых рецепторов, на поверхности тромбоцитов имеются и другие рецепторы, с которыми взаимодействуют различные биологически активные вещества, влияющие на агрегацию тромбоцитов. В последнее время большое внимание привлекают гликопротеиновые рецепторы, с которыми взаимодействует фибриноген.

Вещества, понижающие агрегацию тромбоцитов, представлены следующими группами:

Средства, понижающие активность тромбоксановой системы:

кислота ацетилсалициловая (в малых дозах).

Средства, повышающие активность простациклиновой системы:

эпопростенол.

Средства, угнетающие активацию гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:

тиклопидин, клопидогрел.

Блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов: тирофибан.

К средствам, понижающим активность тромбоксановой системы, относится кислота ацетилсалициловая (*Acidum acetylsalicylicum*). Ее действие связано с ингибированием фермента циклооксигеназы, что приводит к уменьшению образования и тромбоксана, и простациклина. Однако преобладает антиагрегантный эффект, поскольку синтез тромбоксана подавляется больше, чем простациклина. Это объясняется тем, что циклооксигеназа тромбоцитов, в отличие от циклооксигеназы стенки сосудов, ингибируется необратимо. Кислота ацетилсалициловая действует как антиагрегант в малых дозах, с увеличением дозы эффект уменьшается (в связи с более сильным ингибированием синтеза простациклина).

Применяют кислоту ацетилсалициловую внутрь для предупреждения тромбообразования при ишемической болезни сердца, после инфаркта миокарда, при нарушениях мозгового кровообращения, тромбофлебитах и т.д.

К средствам, повышающим активность простациклиновой системы, относится препарат простациклинаэпопростенол (*Epoprostenolum*). Действует подобно эндогенному простациклину, снижая агрегацию тромбоцитов и расширяя сосуды. Как и простациклин, оказывает очень непродолжительное действие, поэтому его нужно вводить капельно. Эпопростенол рекомендуют применять при проведении гемодиализа, при гемосорбции. Кроме того, его используют при легочной гипертензии.

Выделяют также вещества, угнетающие активацию гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. В обычных условиях эти рецепторы неактивны. Однако при стимуляции

(например, с помощью высвобождающегося АДФ) рецепторы активируются и связываются с фибриногеном, циркулирующим в крови. Это приводит к агрегации тромбоцитов. К антиагрегантам, препятствующим активации гликопротеиновых рецепторов, относятся тиклопидин (Ticlopidin) и клопидогрел (Clopidogrel). Они обладают выраженной антиагрегантной активностью. Снижают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, уменьшают частоту тромботических осложнений после операций на сердце и сосудах.

Получены также *блокаторы (антагонисты) гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов* (тирофибан и др.).

18.1.2. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Антикоагулянты понижают свертывание крови. По направленности действия они относятся к двум основным группам (табл. 18.1).

1. *Антикоагулянты прямого действия* (влияющие на факторы свертывания непосредственно в крови):

гепарины, гирудин.

2. *Антикоагулянты непрямого действия* (угнетающие синтез факторов свертывания крови - протромбина и других в печени):

неодикумарин, фенилин, варфарин.

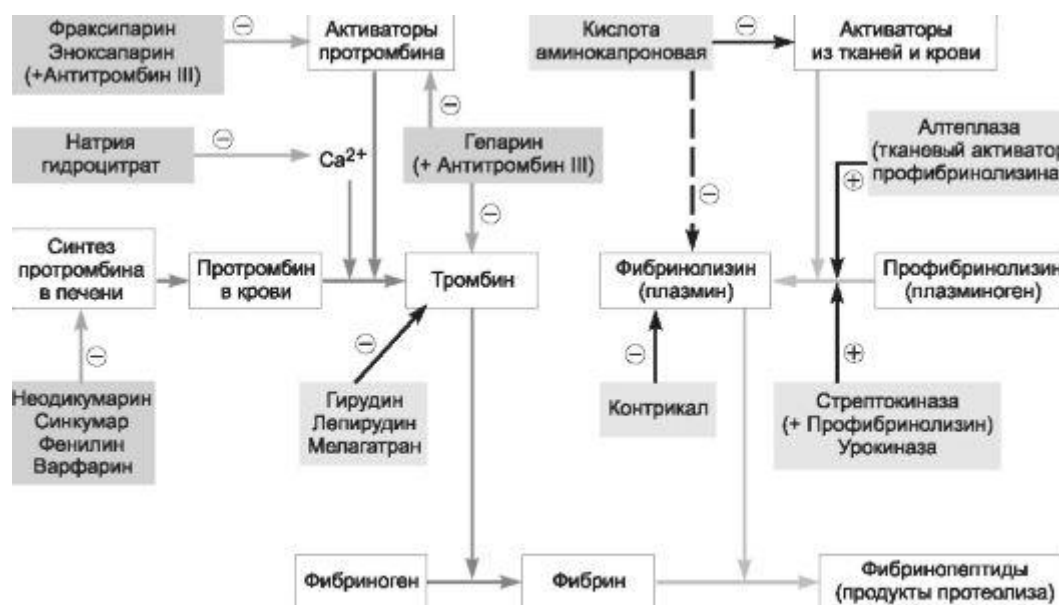
Локализация их действия показана на рис. 18.2.

К антикоагулянтам прямого действия относится гепарин (Heparinum) - естественное противосвертывающее вещество, образуемое в организме тучными клетками. В крови он нарушает переход протромбина в тромбин, а также инактивируется тромбин. Поскольку в норме тромбин активирует переход фибриногена в фибрин, этот процесс угнетается и свертывание крови понижается.

Таблица 18.1. Сравнительная характеристика антикоагулянтов прямого и непрямого действия

Группа антикоагулянтов	Локализация действия	Механизм действия	Путь введения	Скорость развития эффекта	Продолжительность действия	Длительность применения	Антагонисты
Антикоагулянты прямого действия (гепарины)	Кровь	Нарушение превращения протромбина в тромбин в крови ¹	Парентеральный	Развивается быстро (секунды)	Часы	Часы, дни	Протамин сульфат
Антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин, варфарин)	Печень	Нарушение биосинтеза факторов свертывания (в частности, протромбина) в печени	Энтеральный	Развивается медленно (часы)	Дни	Недели, месяцы	Витамин К ₁

¹ Естественный гепарин приводит также к инактивации тромбина.



(-) — угнетающее действие; (+) — стимулирующее действие.

Рис. 18.2. Направленность действия веществ, влияющих на свертывание крови и процесс фибринолиза

Так как гепарин влияет на факторы свертывания непосредственно в крови (антикоагулянт прямого действия), он активен не только в организме, но и *in vitro*.

Гепарин эффективен только при парентеральном введении. Действие наступает быстро (при внутривенном введении сразу же после инъекции).

В последнее время создана новая группа препаратов - *низкомолекулярные гепарины* - фраксипарин (Fraxiparine), эноксапарин (Enoxaparine). Обладают выраженной антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Угнетают переход протромбина в тромбин, но, в отличие от гепарина, не оказывают ингибирующего влияния на тромбин. По сравнению с гепарином имеют большую продолжительность действия.

Антагонистом гепарина является протамина сульфат (Protamini sulfas), который, взаимодействуя с гепарином, инактивирует его.

Гирудин (Hirudinum) продуцируют медицинские пиявки. В настоящее время получен методом генной инженерии. Активный антикоагулянт прямого действия, прямой ингибитор тромбина. Инактивирует тромбин без участия антитромбина III.

Получен рекомбинантный гирудин - лепирудин (Lepirudine). Кроме того, синтезирован прямой ингибитор тромбина - мелагатран (Melagatrane).

К антикоагулянтам прямого действия можно отнести и натрия гидроцитрат (Natrii hydrocitrates). Его противосвертывающее действие заключается в связывании ионов кальция (образуется кальция цитрат), необходимых для превращения протромбина в тромбин. Используется для стабилизации крови при ее консервации.

К антикоагулянтам непрямого действия относятся неодикумарин (Neodicoumarinum), фенилин (Phenylinum), варфарин (Warfarin) и др. Эти вещества угнетают в печени синтез факторов свертывания крови, в частности протромбина, из которого в обычных условиях в крови образуется тромбин. Эффект препаратов связан с нарушением образования активной формы витамина K₁, который играет важную роль в процессе синтеза протромбина в печени. В отличие от гепарина, антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целого организма; *in vitro* они не действуют. Для них характерны длительный латентный период, постепенное нарастание эффекта и продолжительное действие.

Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является витамин K₁.

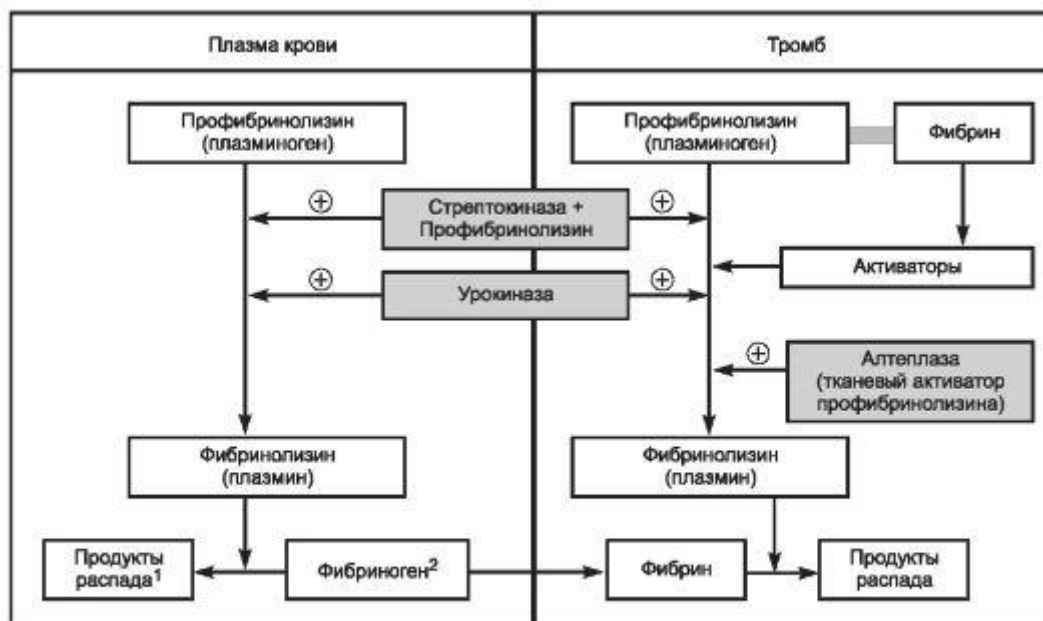
Антикоагулянты применяют для профилактики и лечения тромбозов и эмболий (при тромбофлебите, тромбоемболиях, инфаркте миокарда, стенокардии, ревматических пороках

сердца). Если нужно быстро понизить свертываемость крови, то вводят гепарин. Для более длительного лечения целесообразно назначать антикоагулянты непрямого действия.

18.1.3. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ) СРЕДСТВА

Представляют интерес фибринолитические средства, способные растворять уже образовавшиеся тромбы. Они активируют физиологическую систему фибринолиза, применяются обычно для растворения тромбов в коронарных сосудах при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, тромбозе глубоких вен, остро возникающих тромбах в артериях разной локализации.

Одно из широко применяемых фибринолитических средств - стрептокиназа (Streptokinase). Стрептокиназа взаимодействует с профибринолизином. Образующийся комплекс приобретает протеолитическую активность, стимулируя переход профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) (рис. 18.3). Являясь протеолитическим ферментом, фибринолизин растворяет фибрин.



⊕ — стимулирующее действие.

¹ Продукты распада фибриногена снижают свертываемость крови.

² Снижение уровня фибриногена ведет к угнетению агрегации тромбоцитов.

Рис. 18.3. Механизм действия фибринолитических средств

Стрептокиназа эффективна при свежих тромбах (длительностью примерно до 3 сут). Чем раньше начинается лечение, тем благоприятнее результат. Венозные тромбы лизируются лучше, чем артериальные. Особенно хорошо рассасываются тромбы, содержащие много профибринолизина.

Однако при применении стрептокиназы происходит активация фибринолиза не только в тромбе, но и в плазме крови, что может привести к кровотечению. Это относится и к другому фибринолитическому средству - урокиназе (Urokinase), которая непосредственно активирует переход профибринолизина в фибринолизин.

Принципиально новым типом фибринолитиков является препарат алтеплаза (Alteplase) - тканевый активатор профибринолизина. Его действие направлено преимущественно на профибринолизин, связанный с фибрином тромба, поэтому образование и действие фибринолизина в основном ограничиваются тромбом. Активацию профибринолизина в крови препарат вызывает в меньшей степени, чем стрептокиназа и урокиназа. Алтеплаза обладает высокой терапевтической эффективностью и при своевременном применении способствует реканализации тромбированных сосудов.

18.2. СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОСТАНОВКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ГЕМОСТАТИКИ)

18.2.1. СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Средства этой группы применяют для остановки кровотечений местно или для резорбтивного действия.

Местно для остановки кровотечений используют тромбин (Thrombinum; препарат естественного тромбина), губку гемостатическую коллагеновую (Spongia haemostatica collagenica).

К препаратам резорбтивного действия относятся витамин К₁ и синтетический заменитель витамина К₃ викасол (Vicasolum). Указанные витамины необходимы для синтеза в печени протромбина и ряда других факторов свертывания крови. Назначают при гипопротромбинемии.

Для остановки кровотечений используют также фибриноген (Fibrinogenum) и ряд других препаратов.

18.2.2. АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

При определенных состояниях активность системы фибринолиза в значительной степени повышается и может стать причиной кровотечений. Это иногда бывает после травм, хирургических вмешательств, при циррозе печени, маточных кровотечениях, передозировке фибринолитических веществ. В этих случаях применяют антифибринолитические средства, например кислоту аминакапроновую (Acidum aminocaproicum). Она тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин, а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ»

(отметить правильные ответы)

I. Антиагрегантные средства:

1. Гирудин.
2. Тиклопидин.
3. Кислота ацетилсалициловая.
4. Викасол.
5. Неодикумарин.

II. Кислота ацетилсалициловая:

1. Обладает антиагрегантной активностью.
2. Обладает фибринолитической активностью.
3. Угнетает фермент циклооксигеназу и нарушает синтез тромбосана.
4. Блокирует гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов.
5. Как антиагрегант применяется в малых дозах.

III. Антикоагулянты прямого действия:

1. Кислота ацетилсалициловая.
2. Неодикумарин.
3. Гепарин.
4. Фраксипарин.
5. Фенилин.

IV. Гепарин:

1. Является ингибитором синтеза протромбина.
2. Угнетает превращение протромбина в тромбин, а также активность тромбина.
3. Связывает ионы кальция, необходимые для превращения протромбина в тромбин.

V. Антикоагулянты непрямого действия:

1. Фенилин.
2. Гепарин.
3. Эноксапарин.

4. Неодикумарин.

5. Варфарин.

VI. *Непрямые антикоагулянты:*

1. Непосредственно ингибируют тромбин.

2. Связывают ионы кальция, необходимые для превращения протромбина в тромбин.

3. Нарушают в печени синтез протромбина и других факторов свертывания крови.

VII. *Фибринолитические средства:*

1. Гепарин.

2. Стрептокиназа.

3. Урокиназа.

4. Алтеплаза.

5. Кислота аминапроновая.

VIII. *Фибринолитическое средство, которое действует преимущественно в тромбе:*

1. Алтеплаза.

2. Урокиназа.

3. Стрептокиназа.

IX. *Для растворения свежих тромбов применяют:*

1. Антиагреганты.

2. Антикоагулянты.

3. Фибринолитики.

X. *Повышают свертываемость крови:*

1. Гепарин.

2. Кислота ацетилсалициловая.

3. Тромбин.

4. Гирудин.

5. Фибриноген.

6. Викасол.

XI. *Антифибринолитическое средство:*

1. Тиклопидин.

2. Кислота аминапроновая.

3. Кислота ацетилсалициловая.

4. Гирудин.

Правильные ответы:

I (2, 3).

II (1, 3, 5).

III (3, 4, 6).

IV (2).

V (1, 4, 5).

VI (3).

VII (2, 3, 4).

VIII (1).

IX (3).

X (3, 5, 6).

XI (2).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ГЛАВА 19 ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гормоны¹ - биологически активные вещества, вырабатываемые эндокринными железами и специальными группами клеток в различных тканях. Они играют важнейшую роль в гуморальной регуляции разнообразных функций организма. Кроме того, отдельные гормоны являются нейромодуляторами.

Значение гормонов особенно заметно при гипофункции той или иной эндокринной железы. Например, при недостаточности островкового аппарата поджелудочной железы развивается сахарный диабет, при недостаточности паращитовидных желез - гипокальциемия, сопровождающаяся судорогами; при недостаточности антидиуретического гормона задней доли гипофиза возникает несахарное мочеизнурение. Известны и заболевания, связанные с повышенной продукцией гормонов. Так, при гиперфункции щитовидной железы развивается гипертиреоз (базедова болезнь), при образовании избыточных количеств соматотропного гормона передней доли гипофиза - гигантизм, акромегалия.

При недостаточности желез внутренней секреции обычно назначают гормональные пре-

¹ От греч. *hormao* - возбуждаю.

параты. Это так называемая *заместительная терапия*, при которой длительность применения этих препаратов определяется продолжительностью гипофункции соответствующей железы. Кроме того, используют средства, стимулирующие выработку гормонов.

Получены и антагонисты ряда гормонов, блокирующие их действие на уровне соответствующих рецепторов (например, антагонисты половых гормонов).

По химическому строению гормональные препараты относятся к следующим группам:

1) *вещества белкового и пептидного строения* - препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин;

2) *производные аминокислот* - препараты гормонов щитовидной железы и эпифиза;

3) *стероидные соединения* - препараты гормонов коры надпочечников и половых желез.

При гиперфункции эндокринных желез используют антагонисты гормонов, блокирующие соответствующие рецепторы или ингибирующие синтез гормонов.

Первичное действие гормонов локализуется на уровне цитоплазматических мембран или внутриклеточно. Одни гормоны (из группы белков и пептидов) взаимодействуют со специфическими рецепторами, расположенными на наружной поверхности клеточных мембран. Другие гормоны, проникающие через мембрану клеток, действуют внутриклеточно (например, стероиды, гормоны щитовидной железы).

19.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА

Гипофиз состоит из 3 долей: передней, задней и маловыраженной средней. Передняя и средняя доли содержат железистые клетки и обозначаются как аденогипофиз. Передняя доля продуцирует адренокортикотропный, соматотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лактотропный гормоны (табл. 19.1). Их образование и освобождение регулируются специальными стимулирующими рилизинг-гормонами¹ и угнетающими гормонами (факторами) гипоталамуса (схема 19.1). Средняя доля у некоторых млекопитающих секретирует меланоцитстимулирующий гормон и также находится под контролем гипоталамуса.

¹ От англ. *to release* - освобождать.

Таблица 19.1. Гормоны передней и задней долей гипофиза, их препараты и заменители

Доля гипофиза	Гормоны	Препараты гормонов гипофиза и их заменители
Передняя	Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	Кортикотропин
	Соматотропный гормон (гормон роста)	Гормон роста (соматотропин), соматрем
	Тиреотропный гормон (тиротропин)	Тиротропин
	Лактотропный гормон (пролактин)	Лактин
Задняя	<i>Гонадотропные гормоны:</i> фолликулостимулирующий гормон	Гонадотропин менопаузный (менотропины)
	лютеинизирующий гормон	Гонадотропин хорионический (пролан)
	Окситоцин Вазопрессин (антидиуретический гормон)	Окситоцин Вазопрессин Десмопрессин Питуитрин Адиурекрин

Примечание. Питуитрин и адиурекрин содержат окситоцин и вазопрессин.

Основные влияния гипоталамо-гипофизарных гормонов на другие эндокринные железы, органы и ткани представлены на схеме 19.1.

Синтез и выделение гормонов гипоталамуса и аденогипофиза регулируются по принципу обратной связи: активность центров гипоталамуса и гипофиза зависит от концентрации циркулирующих в крови гормонов. Снижение содержания гормонов в крови стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение сопровождается угнетающим эффектом.

Задняя доля, называемая нейрогипофизом, состоит из нервных окончаний и клеток, напоминающих глию (питуициты). В ней содержатся гормоны окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон). Эти гормоны образуются в нейросекреторных клетках, берущих начало в ядрах гипоталамуса¹. Их аксоны приходят по ножке гипофиза к его задней доле. Окончания этих аксонов вступают в тесный контакт с капиллярами нейрогипофиза, куда и высвобождаются окситоцин и вазопрессин.

¹ По существу окситоцин и вазопрессин являются гормонами гипоталамуса, где происходит их биосинтез.



⊕ – гормоны гипоталамуса, стимулирующие освобождение гормонов гипофиза (рилизинг-гормоны).

⊖ – гормоны гипоталамуса, угнетающие освобождение гормонов гипофиза.

Схема 19.1. Основные влияния гипоталамо-гипофизарных гормонов на другие эндокринные железы, органы и ткани

Гормоны гипофиза нашли применение в разных областях медицины. В качестве лекарственных средств начинают использовать и некоторые гормоны гипоталамуса, регулирующие секрецию гормонов передней доли гипофиза.

Образующийся в базофильных клетках *передней доли гипофиза* адренкортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует продукцию главным образом глюкокортикоидов. В связи с этим физиологическое действие глюкокортикоидов и АКТГ аналогично (см. ниже). Однако при непродолжительном применении АКТГ не угнетается функция коры надпочечников, как при использовании кортикостероидов. Препараты АКТГ назначают редко, обычно или с диагностической целью или после длительного применения глюкокортикоидов.

Ацидофильные клетки передней доли гипофиза продуцируют гормон роста (соматотропин; Somatotropinum). Гормон роста стимулирует рост скелета и всего организма. Результатом его недостаточности является карликовый рост. При его гиперсекреции до окончания роста и созревания возникает гигантизм, после окончания роста - акромегалия¹. Основное показание к применению - карликовый рост. Из гипоталамуса выделен и синтезирован гормон, угнетающий высвобождение гипофизом гормона роста - соматостатин. Он оказался малоприменимым для терапии акромегалии, так как действует кратковременно (несколько минут) и не обладает необходимой избирательностью действия.

Выпускаются синтетические аналоги соматостатина, например октреотид (Octreotide). Эффект его значительно более продолжительный, чем действие соматостатина (несколько часов). Применяют при акромегалии 2-3 раза в сутки.

Тиреотропный гормон стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы. Для практического применения выпускается препарат тиротропин (Thyrotropinum), представляющий собой очищенный экстракт передней доли гипофиза убойного скота. Применяется в сочетании с препаратами гормонов щитовидной железы (см. ниже) при недостаточности щитовидной железы, а также для дифференциальной диагностики микседемы.

Передняя доля гипофиза выделяет ряд гонадотропных гормонов (см. табл. 19.1). Половой специфичностью они не обладают.

Фолликулостимулирующий гормон стимулирует в яичниках развитие фолликулов и синтез эстрогенов, а в яичках - развитие семенных канальцев и сперматогенез. В качестве препарата с фолликулости-

¹ Резкое увеличение конечностей, носа, нижней челюсти (от греч. акрон - край, конечность; megas - большой).

мулирующей активностью используют гонадотропин менопаузный (Gonadotropinum menopausalicum).

Лютеинизирующий гормон в яичниках способствует овуляции и превращению фолликулов в желтые тела, а также стимулирует образование и освобождение прогестерона и эстрогенов. В яичках стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига (гландулоцитов яичка) и выработку ими мужского полового гормона (тестостерона). В качестве лекарственного препарата применяют гонадотропин хорионический (Gonadotropinum chorionicum), продуцируемый плацентой.

Из гипоталамуса был выделен и затем синтезирован *гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов* (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего) - гонадорелин.

Лактотропный гормон стимулирует развитие молочных желез и лактацию. Его продукция регулируется гипоталамусом. Основную роль играет гормон, угнетающий высвобождение лактотропного гормона. Предположительно является дофамином. Препарат лактотропного гормона лактин (Lactinum) получают из гипофизов убойного скота.

Меланоцитстимулирующие гормоны, продуцируемые у человека в основном аденогипофизом, повышают остроту зрения, улучшают адаптацию к темноте. Это связано с их стимулирующим влиянием на чувствительные клетки сетчатки. Лекарственный препарат

меланоцитстимулирующих гормонов интермедин (Intermedinum) применяют в офтальмологии при дегенеративных поражениях сетчатки, гемералопии¹ и ряде других патологических состояний.

Гормоны задней доли гипофиза окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон) получены синтетическим путем. Окситоцин в основном стимулирует миометрий. Особенно чувствителен миометрий к окситоцину в последний период беременности и в течение нескольких дней после родов. Препарат окситоцин (Oxytocinum) применяют для стимуляции родов и остановки послеродовых кровотечений, а также для стимуляции лактации. Окситоцин содержится также в препарате питуитрин (Pituitrinum).

Вазопрессин обладает двумя основными свойствами: регулирует реабсорбцию воды в собирательных трубках нефрона и стимулирует гладкую мускулатуру.

Лекарственный препарат вазопрессин (Vasopressinum) действует кратковременно. Созданы производные вазопрессина с более высо-

¹ Нарушение способности видеть в сумерках («куриная слепота») (от греч. hemera день, alaos - слепой, темный, ops - взгляд, глаз).

кой антидиуретической активностью и ничтожным вазоконстрикторным действием (десмопрессин - Desmopressin). Основное показание к применению - несахарное мочеизнурение.

19.2. ПРЕПАРАТ ГОРМОНА ЭПИФИЗА

Основным гормоном эпифиза (шишковидная, или пинеальная, железа) считают *мелатонин*.

Основная функция мелатонина, по-видимому, заключается в переработке информации о внешней освещенности для последующей регуляции биологических суточных (циркадных) ритмов. У человека максимальное количество мелатонина продуцируется ночью. Следовательно, при снижении световой стимуляции сетчатки глаза синтез мелатонина возрастает. Суточная регуляция поведенческих и физиологических реакций дополняется влиянием мелатонина на сезонную активность репродуктивной системы. Мелатонин вызывает умеренный снотворный эффект, снижает температуру тела, угнетает высвобождение лютеинизирующего гормона. Выражено нормализующее влияние мелатонина на суточный ритм (особенно на сон) при резком изменении временных поясов (например, при авиаперелетах на большие расстояния).

Эффекты мелатонина проявляются при взаимодействии со специфическими мелатониновыми рецепторами.

Препараты мелатонина (мелаксен - Melaxen) используют в основном для регуляции биоритма при дальних авиаперелетах (нормализация цикла сон-бодрствование). Основной эффект обусловлен адаптацией гормональной активности эпифиза к быстрой смене часовых поясов. Препарат назначают вечером (внутри или сублингвально). Он хорошо и быстро всасывается в желудочнокишечном тракте. Легко проходит через гематоэнцефалический барьер.

19.3. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА. КАЛЬЦИТОНИН

19.3.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа продуцирует гормоны L-тироксин (L-тетрайодтиронин) и L-трийодтиронин (см. табл. 19.2). В их синтезе участвует йод, поступающий с пищей. Синтезируемые тироксин и трийодтиронин депонируются в фолликулах щитовидной железы.

Таблица 19.2. Гормоны щитовидной, паращитовидной и поджелудочной желез, их препараты, синтетические заменители и антагонисты

Эндокринные железы	Гормоны	Препараты гормонов	Синтетические заменители	Антагонисты
Щитовидная	Тироксин, трийодтиронин	Тироксин, трийодтиронина гидрохлорид, тиреоидин (содержит смесь гормонов)		Метилтиоурацил, мерказолил, пропилтиоурацил, дийодтирозин, калия йодид, йод
	Кальцитонин (тирокальцитонин)	Кальцитонин, кальцитрин		
Паращитовидные	Паратгормон	Паратиреоидин		
Поджелудочная	Инсулин	Инсулин ¹	Глибенкламид, бутаамид, хлорпропамид, метформин	
	Глюкагон	Глюкагон		

¹ Выпускается множество препаратов инсулина разной продолжительности действия, имеющих фирменные (торговые) названия.

Гормоны щитовидной железы стимулируют обмен веществ. Основной обмен повышается, и соответственно увеличивается потребление кислорода большинством тканей, повышается температура тела. Усиливается распад белков, углеводов, жиров, снижается содержание в крови холестерина. Может уменьшаться масса тела. Тиреоидные гормоны усиливают эффекты адреналина. Одним из проявлений этого действия является тахикардия.

Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции роста и развития организма. Они влияют на формирование мозга, костной ткани и других органов и систем. При их недостаточности в детском возрасте развивается *кретинизм*. У взрослых недостаточность щитовидной железы проявляется угнетением обменных процессов, снижением физической и умственной работоспособности, апатией, отеком тканей, нарушением деятельности сердца. Эта патология получила название *микседема*¹.

¹ От греч. туха - слизь, oedema - опухоль.

В медицинской практике применяют следующие препараты гормонов щитовидной железы: L-тироксин (L-Thyroxinum), трийодтиронина гидрохлорид (Triiodthyronini hydrochloridum), тиреоидин (Thyreoidinum).

Основным показанием к применению препаратов тиреоидных гормонов является гипотиреозидизм. При гипотиреозидизме, связанном с недостаточностью йода в пище (при так называемом простом, или эндемическом, зобе), лечение сводится к добавлению в пищу (обычно в поваренную соль) йодидов.

19.3.2. АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

При гиперфункции щитовидной железы (гипертиреозидизм, базедова болезнь) применяют препараты:

1. *Угнетающие продукцию тиреотропного гормона передней доли гипофиза:*

йод, дийодтирозин.

2. *Угнетающие синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе:* мерказолил.

Йод (Iodum) используют в виде молекулярного йода или йодидов. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Угнетает продукцию тиролиберина и вторично - тиреотропного гормона гипофиза. Соответственно снижается продукция тиреоидных гормонов.

Аналогичное угнетение высвобождения тиреотропного гормона наблюдается также при введении дийодтирозина (Diiodthyrozinum).

Мерказолил (Mercazolilum) нарушает синтез тироксина и трийодтиронина непосредственно в щитовидной железе.

Антитиреоидные препараты применяют для лечения тиреотоксикоза (базедовой болезни), а также для подготовки больных к хирургическому удалению щитовидной железы (с целью улучшения их состояния).

19.3.3. КАЛЬЦИТОНИН (ТИРОКАЛЬЦИТОНИН)

Кальцитонин (Calcitonin) в основном продуцируют специальные клетки в щитовидной железе. Секреция кальцитонина зависит от содержания ионов кальция в крови. Кальцитонин участвует в регуляции обмена кальция (рис. 19.1). Основной эффект - угнетение декальцификации костей. Следствием этого становится снижение содержания ионов кальция в крови.

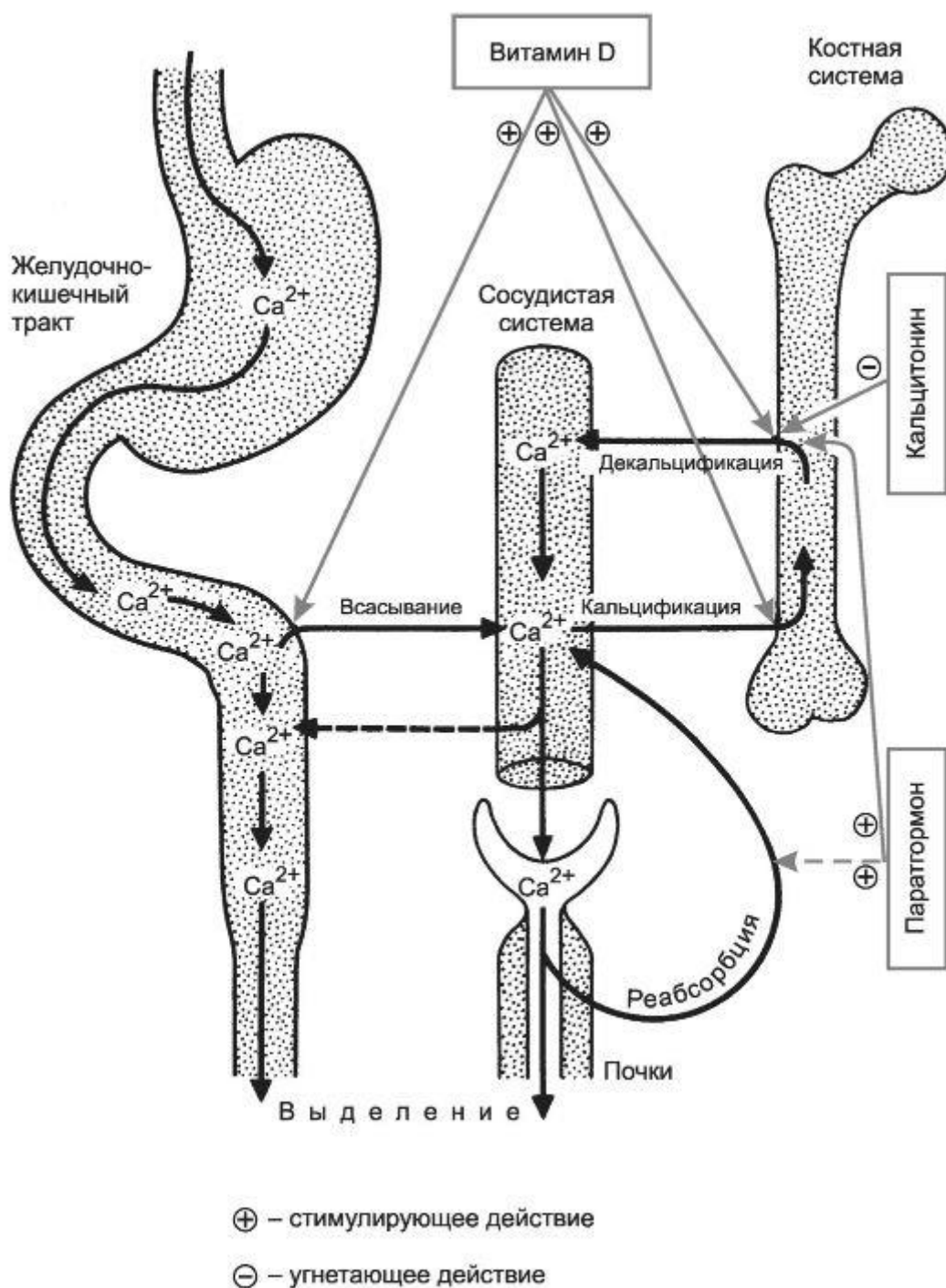


Рис. 19.1. Основная направленность действия веществ, регулирующих обмен кальция

Кальцитонин применяют при остеопорозе (например, при длительной иммобилизации, в пожилом и старческом возрасте, при длительном применении глюкокортикоидов), а также при нефрокальцинозе.

19.4. ПРЕПАРАТ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паращитовидные железы секретируют паратгормон. Его продукция определяется содержанием ионов кальция в крови.

Паратгормон в основном влияет на обмен кальция и фосфора. Он вызывает декальцификацию костей и высвобождение ионов кальция в кровь, а также способствует всасыванию ионов кальция в желудочно-кишечном тракте.

В практической медицине применяют препарат, получаемый из паращитовидных желез убойного скота, - паратиреоидин (Parathyroidinum). Его применяют главным образом при хроническом гипопаратиреозе, спазмофилии¹.

19.5. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В регуляции углеводного обмена большое значение имеют гормоны поджелудочной железы. В В(β)-клетках островков Лангерганса (панкреатических островков) синтезируется инсулин, оказывающий выраженное гипогликемическое² действие. А(α)-клетки продуцируют глюкагон, вызывающий гипергликемию.

Вещества, используемые при сахарном диабете, представлены следующими группами.

1. *Средства заместительной терапии*: препараты инсулина.

2. *Средства, стимулирующие высвобождение эндогенного инсулина*: производные сульфонилмочевины.

3. *Средства, способствующие поступлению глюкозы в ткани и повышающие гликолиз*: бигуаниды.

4. *Средства, повышающие чувствительность тканей к инсулину*: розиглитазон.

¹ Заболевание детского возраста, сопровождающееся гипокальциемией и судорожными реакциями.

² Снижение содержания глюкозы в крови (от греч. hupo - под, ниже; glykys - сладкий, haima - кровь).

5. *Средства, угнетающие всасывание глюкозы в тонкой кишке*: акарбоза.

Инсулин (Insulinum) - универсальное и наиболее эффективное противодиабетическое средство. Осуществлен синтез инсулина человека и ряда животных. В настоящее время инсулин человека получают методом генной инженерии. В качестве лекарственного препарата применяют также инсулин, получаемый из поджелудочных желез убойного скота (свиной и бычий инсулины). Их дозируют в единицах действия.

Инсулин активирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны и ее утилизацию периферическими тканями (мышцами, жировой тканью). Под влиянием инсулина усиливается гликогеногенез. В печени и скелетных мышцах инсулин снижает гликогенолиз. Угнетает превращение аминокислот в глюкозу.

Применение инсулина при сахарном диабете приводит к снижению уровня глюкозы в крови и накоплению гликогена в тканях. Уменьшение количества глюкозы в крови устраняет глюкозурию и связанные с ней повышенный диурез (полиурия¹) и жажду (полидипсия²). Следствием нормализации углеводного обмена является нормализация белкового и жирового обмена. Прекращаются исхудание и ощущение чрезмерного голода (булимия³), связанные с распадом жиров и интенсивным превращением белков в глюкозу. Инсулин эффективен при сахарном диабете любой тяжести.

К числу первых препаратов инсулина, внедренных в медицинскую практику, относится инсулин для инъекций. Его вводят обычно подкожно, реже внутривенно, внутримышечно (при приеме внутрь инсулин разрушается пищеварительными ферментами). Инсулин быстро начинает действовать, особенно при внутривенном введении. Внутривенное

введение наиболее показано при лечении прекоматозного и коматозного состояний. В этих случаях и при тяжелых формах сахарного диабета инсулин - незаменимый препарат.

Инсулин для инъекций не лишен недостатков. В первую очередь это относительная кратковременность действия (4-6 ч). Инъекции инсулина болезненны. Даже при соблюдении правил асептики на месте введения препарата могут возникать воспалительные реакции (инфильтраты и др.). Кроме того, чувствительность к инсулину довольно широко варьирует. Инсулин для инъекций вызывает также аллергические реакции, менее выраженные при использовании препаратов инсулина человека.

¹ От греч. poly - много, uron - моча.

² От греч. dipsa - жажда.

³ От греч. bus - бык, limos - голод.

Отмеченные недостатки инсулина для инъекций привели к созданию множества препаратов инсулина, различающихся по скорости развития и продолжительности эффекта, а также по аллергенности¹.

Некоторые препараты выпускают в специальных шприц-ручках.

Препараты инсулина пролонгированного действия медленно всасываются из места введения. Их однократная инъекция обеспечивает длительный эффект, что является несомненным достоинством. Однако при развитии выраженной гипогликемии под влиянием пролонгированных препаратов вывести из нее больного труднее, чем при аналогичной по выраженности гипогликемии, вызванной препаратами инсулина короткого действия.

Действие пролонгированных инсулинов развивается медленно, поэтому для купирования диабетической комы они непригодны. Присутствие белка протамина в ряде препаратов объясняет довольно частое возникновение аллергических реакций.

Препараты инсулина пролонгированного действия вводят только подкожно. Их инъекции менее болезненны, чем инъекции инсулина кратковременного действия. Такие препараты назначают при средней и тяжелой формах сахарного диабета.

Гипогликемические средства для приема внутрь получены синтетическим путем и относятся к двум группам химических соединений:

I. Производные сульфонилмочевины

1. Средней продолжительности действия (8-24 ч): бутамид.

2. Длительного действия (24-60 ч): хлорпропамид, глибенкламид, глипизид.

II. Производные бигуанида: метформин.

Гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины (бутамид - Butamidum, хлорпропамид - Chlorpropamidum, глибенкламид - Glibenclamide, глипизид - Glipizide) связано с их способностью повышать высвобождение инсулина из В-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы.

Производные сульфонилмочевины применяют при легком и среднем по тяжести течении сахарного диабета (чаще у больных старше 40-45 лет).

Механизм действия производных бигуанида - метформина (Metformin) и других не выяснен, но отличается от такового инсулина и препаратов группы сульфонилмочевины. По-видимому, произво-

¹ Выпускается множество препаратов инсулина, имеющих различные торговые названия.

дные бигуанида способствуют поглощению глюкозы мышцами, но это не приводит к образованию гликогена. В мышцах накапливается молочная кислота. Эти препараты угнетают глюконеогенез в печени.

Гипогликемические средства дозируют по изменению содержания глюкозы в крови и моче. Для каждого больного следует подбирать индивидуальную дозу, в которой препарат при систематическом применении обеспечивает стойкое снижение содержания глюкозы в крови до необходимого уровня. Назначение гипогликемических средств сочетают с рациональной диетой (с ограниченным содержанием углеводов).

Основное осложнение, типичное для всех противодиабетических средств, - гипогликемия. Она возникает при передозировке препаратов или при нарушении пищевого режима. В тяжелых

случаях возможен гипогликемический шок. Легкую гипогликемию можно компенсировать приемом сахара или пищи, богатой углеводами. При необходимости парентерально вводят глюкозу.

В настоящее время начали применять новый тип противодиабетических *средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину*. Такие препараты, розиглитазон (Rosiglitazone) и др., представляют интерес при недостаточной продукции эндогенного инсулина, а также при развитии к нему резистентности.

Новым направлением в лечении сахарного диабета стало создание *препаратов, затрудняющих всасывание углеводов в кишечнике*. Один из таких препаратов - акарбоза (Acarbose), ингибирующая кишечный фермент α -глюкозидазу. Это задерживает всасывание большинства углеводов (кроме лактозы). Избыточные количества непереваренных углеводов поступают в толстую кишку, где под влиянием микроорганизмов происходит их расщепление.

Гормон поджелудочной железы глюкагон (Glucagon) продуцируется специальными А-клетками островков Лангерганса (панкреатических островков). Влияние глюкагона на углеводный обмен проявляется гипергликемией.

Глюкагон оказывает также выраженное влияние на сердечнососудистую систему. Основные эффекты глюкагона: положительное инотропное действие, тахикардия, облегчение атриовентрикулярной проводимости.

Глюкагон применяют редко (при гипогликемической коме, при сердечной недостаточности и кардиогенном шоке).

19.6. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

Кора надпочечников продуцирует более 40 стероидов. Многие из них играют важную биологическую роль. Ряд кортикостероидов жизненно необходим (гидрокортизон, кортикостерон, альдостерон). Кортикостероиды подразделяют на глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Кроме того, в коре надпочечников синтезируются некоторые количества половых гормонов. Биосинтез и выделение глюкокортикоидов контролируются в основном адренокортикотропным гормоном (АКТГ) передней доли гипофиза (по принципу отрицательной обратной связи). Продукция минералокортикоидов зависит от общего объема экстрацеллюлярной жидкости и содержания в плазме ионов натрия и калия.

19.6.1. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды (гидрокортизон и др.) действуют внутриклеточно. Они оказывают выраженное и многообразное влияние на обмен веществ. Повышение содержания глюкозы в крови связано с более интенсивным гликонеогенезом в печени. Возможна глюкозурия.

Утилизация аминокислот для гликонеогенеза приводит к угнетению синтеза белка при сохраненном или несколько ускоренном его катаболизме (возникает отрицательный азотистый баланс). Это становится одной из причин задержки регенеративных процессов.

Влияние на жировой обмен проявляется перераспределением жира. При систематическом применении глюкокортикоидов значительные количества жира откладываются на лице («луноподобное лицо»), дорсальной части шеи, плечах.

Типичны изменения водно-солевого обмена. Глюкокортикоиды обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме ионы натрия (увеличивается их реабсорбция в почечных канальцах) и повышают выделение (секрецию) ионов калия. В связи с задержкой ионов натрия возрастают объем плазмы, гидрофильность тканей, повышается артериальное давление. Больше выводится ионов кальция (особенно при его повышенном содержании в организме). Возможен остеопороз.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, что имеет важное практическое значение.

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан с их влиянием на образование медиаторов воспаления, на сосудистый

компонент, а также на клетки, участвующие в воспалении. Снижение продукции ряда медиаторов воспаления (метаболитов арахидоновой кислоты) обусловлено ингибированием фермента фосфолипазы А₂ (см. рис. 23.1). В данном случае стероиды действуют опосредованно. Они индуцируют биосинтез специальных белков *липокортинов* (*аннексины*), которые и ингибируют указанный фермент. Иммунодепрессивный эффект глюкокортикоидов связан с подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, уменьшением продукции ряда интерлейкинов и других биологически активных веществ.

При применении препаратов глюкокортикоидов изменяется кроветворение. В крови снижается количество эозинофилов и лимфоцитов. Одновременно повышается содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов.

В качестве лекарственного средства используют естественный гидрокортизон (*Hydrocortisonum*) или его эфиры (табл. 19.3). Другие глюкокортикоиды, применяемые в медицинской практике, представляют собой аналоги и производные естественных гормонов. По фармакологическим свойствам они сходны с гидрокортизоном. От него они отличаются соотношением противовоспалительной и минералокортикоидной активности, а некоторые препараты (синафлан, флуметазон) - малым всасыванием при наружном применении.

Таблица 19.3. Основные гормоны коры надпочечников, их препараты и синтетические аналоги

Кортикостероиды	Гормоны	Препараты
Глюкокортикоиды	Гидрокортизон, кортикостерон	<i>Препараты естественных гормонов и их эфиров</i> Гидрокортизон Гидрокортизона ацетат <i>Синтетические препараты</i> Преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, синафлан (флуоцинолона ацетонид), флуметазона пивалат, беклометазон
Минералокортикоиды	Альдостерон, 11-дезоксикортикостерон	Дезоксикортикостерона ацетат

Преднизолон (*Prednisolonum*) по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза, несколько меньше, чем гидрокортизон, задерживает в организме ионы натрия.

Значительно более благоприятны соотношения противовоспалительной и минералокортикоидной активности дексаметазона и триамцинолона. Дексаметазон (*Dexamethasonum*) как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона и минимально влияет на водно-солевой обмен. Триамцинолон (*Triamcinolonum*) как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз. На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет.

Прямым показанием к применению препаратов глюкокортикоидов является острая и хроническая недостаточность надпочечников. Однако наиболее широко их используют в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств. Благодаря этим свойствам глюкокортикоиды с успехом назначают при коллагенозах, ревматизме, воспалительных заболеваниях кожи (экзема и др.), аллергических состояниях (например, при бронхиальной астме, сенной лихорадке), некоторых заболеваниях глаз (ириты, кератиты). Их применяют также при лечении острых лейкозов.

Глюкокортикоиды широко используют при различных кожных заболеваниях с выраженным воспалительным компонентом. Однако эти препараты всасываются при наружном нанесении и, оказывая резорбтивное действие, вызывают нежелательные побочные эффекты. В

связи с этим возникла необходимость в препаратах, плохо всасывающихся при местном применении. Такие глюкокортикоиды были синтезированы. Это синафлан (Synaflanum) и флуметазона пивалат (Flumethasoni pivalas). Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью. Их применяют только местно в мазях¹, кремах. Они очень мало всасываются через кожу, в связи с чем их резорбтивное действие несущественно.

Практически не оказывает системного действия также беклометазона дипропионат (Beclometasoni dipropionas), применяемый в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме и вазомоторном рините (поллинозе).

19.6.2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Естественными минералокортикоидами являются альдостерон и 11-дезоксикортикостерон. Основной минералокортикоид

¹ Синафлан (флуоцинолона ацетонид) является действующим началом мазей «Синалар», «Синалар-Н», «Флуцинар»; флуметазона пивалат - мазей «Локакортен», «Лоринден С», «Локасален», «Локакортен-Н».

альдостерон по влиянию на обмен электролитов превосходит 11-дезоксикортикостерон в 20-30 раз. Аналогично глюкокортикоидам альдостерон связывается с рецепторами, которые локализируются внутриклеточно. Главным проявлением физиологической активности минералокортикоидов служит их влияние на водносолевой обмен. Воздействуя на дистальные отделы нефрона, минералокортикоиды повышают обратное всасывание ионов натрия и изоосмотических количеств воды. Одновременно повышается секреция ионов калия.

Углеводный обмен минералокортикоиды изменяют незначительно. Противовоспалительные и противоаллергические свойства у них отсутствуют. В настоящее время в качестве препарата с выраженной минералокортикоидной активностью используют в основном фторгидрокортизона ацетат (Phthorhydrocortisoni acetat).

Минералокортикоиды применяют при хронической недостаточности коры надпочечников (в том числе при болезни Аддисона). Кроме того, их используют при миастении, адинамии, так как они повышают тонус и работоспособность мышц.

19.7. ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ

19.7.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ АНТАГОНИСТЫ

Гормоны вырабатываются в яичниках фолликулами (эстрогены) и желтым телом (гестагены). Основным фолликулярным гормоном является эстрадиол, продуцируемый в процессе развития яйцеклеток. Из эстрадиола в организме (преимущественно в печени) образуются эстрон и эстриол, которые обнаруживаются в крови и моче. Эстрогены необходимы для развития половых органов и вторичных половых признаков. Под их влиянием происходит также пролиферация эндометрия в первой половине менструального цикла.

После созревания яйцеклетки фолликул разрывается и наступает овуляция. На месте фолликула образуется желтое тело. Основным гормоном желтого тела - гестагеном - является прогестерон. Гестагены способствуют дальнейшей трансформации слизистой оболочки матки во второй половине менструального цикла (секреторная фаза), а при оплодотворении яйцеклетки - формированию децидуальной

оболочки и плаценты. Таким образом подготавливаются условия для внутриутробного развития плода. В связи с этим гормон желтого тела нередко называют гормоном беременности. Гестагенные и эстрогенные гормоны образуются также в плаценте. Плацента продуцирует гонадотропный хорионический (лютеинизирующий) гормон, сходный по действию с соответствующим гормоном передней доли гипофиза. Если оплодотворения яйцеклетки не наступает, желтое тело подвергается обратному развитию и наступает менструация - отторжение слизистой оболочки матки. Продукция гормонов половых желез регулируется гонадотропными гормонами передней доли гипофиза.

Эстрогены и гестагены действуют внутриклеточно, связываясь со специфическими рецепторами. В ядре клетки эстрогеныли гестагенрецепторный комплекс взаимодействует с ДНК и таким путем влияет на синтез белка. Наибольшие количества эстрогенных и гестагенных (прогестагенных) рецепторов находятся в матке, влагалище, молочных железах, а также в гипоталамусе и передней доле гипофиза.

Эстрогенные и антиэстрогенные препараты. Препараты эстрогенов¹ подразделяют на стероиды (естественные гормоны и их производные) и соединения нестероидной структуры (синтетические препараты) - табл. 19.4.

Таблица 19.4. Половые гормоны, их препараты, синтетические аналоги и заменители, антагонисты

Группы препаратов	Эстрогены и их антагонисты	Гестагены и их антагонисты	Андрогены и их антагонисты
Естественные гормоны и продукты их превращения (стероиды)	Эстрадиол, эстрон, эстриол	Прогестерон, прегнандиол	Тестостерон, андростерон
Препараты половых гормонов и их аналогов (стероиды)	Эстрон, эстрадиола дипропионат, этинилэстрадиол	Прогестерон, оксипрогестерона капронат	Тестостерона пропионат, тестостерон энантат, метилтестостерон
Синтетические средства с гормональной активностью (нестероидной структуры)	Синэстрол		
Антагонисты половых гормонов	Тамоксифена цитрат	Мифепристон	Ципротерона ацетат, флутамид, финастерид ²

¹ Эструс - течка (от греч. oistros - страсть, ярость, genos - рождение).

² Ингибитор синтеза дигидротестостерона.

Из эстрогенов стероидного строения в медицинской практике применяют эстрон (Oestron), получаемый из мочи беременных женщин или беременных животных, а также эстрадиол (Oestradioli dipropionas).

Существенно отличается от названных средств полусинтетический препарат этинилэстрадиол (Aethinyloestradiolum). Это наиболее активный эстроген для приема внутрь.

При энтеральном введении эффективны также синтетические средства нестероидной структуры, обладающие эстрогенной активностью. Одно из них - синэстрол (Synoestrolum). По активности он аналогичен эстрону.

Эстрогены применяют при недостаточной функции яичников (при нарушении менструального цикла - аменорее¹, дисменорее², при посткастрационных расстройствах), для подавления лактации в послеродовом периоде. Эстрогены используют в комплексной терапии больных раком предстательной железы (см. разд. 31.6). Эстрогены входят также в состав комбинированных контрацептивных средств (см. ниже).

Заместительную гормональную терапию широко используют при климактерических расстройствах.

За последние годы появилась новая группа препаратов - антиэстрогенные средства. Они представляют собой синтетические вещества нестероидной структуры. Их действие заключается в связывании со специфическими эстрогенными рецепторами, благодаря чему они подавляют эффекты эстрогенов.

Антиэстрогенные средства - тамоксифен (Tamoxifenum) и торемифен (Toremifene) используют при лечении рака молочной железы (см. разд. 31.6).

Гестагенные (прогестагенные) и антигестагенные препараты Все гестагены³ являются стероидами. В качестве лекарственных препаратов используют прогестерон или его синтетические заменители.

Прогестерон (Progesteronum) влияет на эндометрий, подготавливая его к имплантации яйцеклетки (пролиферативная фаза переходит в секреторную). Он подавляет возбудимость миоэпителиума, предупреждает овуляцию, способствует разрастанию железистой ткани молочных желез. К гестагенам длительного действия относится

¹ Отсутствие менструаций в период половой зрелости (от греч. а - отрицание; men - месяц, rheo - теку).

² Нарушение менструаций. Dis (греч.) - приставка, обозначающая нарушение функций.

³ От лат. gesto - нести (имеется в виду сохранение беременности).

оксипрогестерона капроат (Oxyprogesteroni caproas). Его действие развивается медленно и продолжается до 7-14 дней.

Гестагены применяют при недостаточности функции желтого тела для профилактики выкидыша (в первой половине беременности), при нарушениях менструального цикла. Широко используют в качестве контрацептивных средств.

Созданы антагонисты гестагенных гормонов - *антигестагенные средства*. Некоторые из них внедрены в практическую медицину. Один из таких препаратов - стероидное производное мифепристон (Mifepristone). Он активно связывается с гестагенными рецепторами (например, матки), препятствуя действию гестагенов (прогестерона и др.). В медицинской практике используют в основном способность мифепристона вызывать аборт.

Противозачаточные (контрацептивные) средства для приема внутрь и имплантации

Эта группа препаратов применяется не только для предупреждения нежелательной беременности, но и для планирования беременности в зависимости от состояния здоровья и возраста родителей, интервалов между родами, числа имеющихся детей и т.д.

Высокую активность и относительно малую выраженность побочных эффектов имеют:

1) *комбинированные эстроген-гестагенные препараты;*

2) *препараты, содержащие микродозы гестагенов.*

Выделяют монофазные препараты, в которых дозы эстрогенов и гестагенов постоянны (микрогопоне - Microgynone, ригевидон - Rigevidon и др.), а также двух- и трехфазные препараты, в которых содержание эстрогенов и гестагенов различно. Это позволяет подбирать оптимальные дозы гормонов, которые обеспечивают те колебания их концентраций в крови, которые наблюдаются в течение обычного менструального цикла. Это позволяет уменьшить частоту побочных эффектов. К двухфазным препаратам относится антеовин (Anteovin), а к трехфазным - триквилар (Triquilar), тризистон (Trisiston) и др.

Эстроген-гестагенные препараты подавляют овуляцию в результате угнетения продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза и гипоталамического гормона, стимулирующего их биосинтез и высвобождение. Это соответственно отражается на состоянии яичников, которое становится аналогичным таковому при менопаузе. В эндометрии происходят такие изменения (преждевременная регрессия в пролиферативной фазе и др.), которые препятствуют имплантации яйцеклетки. Меняется также состав цервикальной слизи, что приводит к снижению активности сперматозоидов.

Эстроген-гестагенные препараты обеспечивают практически 100% контрацептивный эффект. При 28-дневном цикле их назначают с 5-го дня менструального цикла в течение 21 дня. После прекращения приема этих препаратов репродуктивная функция восстанавливается.

Противозачаточные средства второй группы содержат только гестагены в малых дозах. К ним относятся континуин (Continuin), микролют (Microlut) и др. Механизм их действия не совсем ясен. Считают, что гестагенные контрацептивы изменяют состав и количество цервикальной слизи, затрудняя проникновение сперматозоидов. Показано также снижение скорости транспорта яйцеклетки по фаллопиевым (маточным) трубам. Кроме того, отмечены изменения эндометрия, препятствующие имплантации яйцеклетки. Контрацептивная

эффективность препаратов этой группы несколько ниже, чем комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

Репродуктивная функция восстанавливается обычно через 3 мес после прекращения приема гестагенных контрацептивов.

Имеются также препараты, содержащие большие дозы эстрогенов или гестагенов¹, которые применяют в первые 24-48 ч после полового сношения (так называемые посткоитальные контрацептивы), например постинор (Postinor).

Проводятся поиски контрацептивных средств для мужчин. Такие вещества должны подавлять сперматогенез и созревание спермы. Один из таких препаратов получен из хлопкового масла (госсипол). Однако частота побочных эффектов при его использовании чрезмерно велика, а у 20% мужчин развивается необратимое бесплодие.

19.7.2. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ (АНДРОГЕНЫ)² И АНТИАНДРОГЕННЫЕ СРЕДСТВА

В мужских половых железах интерстициальные клетки Лейдига (гланулоциты яичка) вырабатывают гормон тестостерон (стероидное соединение). Значительная часть тестостерона превращается во многих органах (например, в предстательной железе) в дигидротестостерон, который и обладает наибольшим сродством к внутриклеточным андрогенным рецепторам.

Под влиянием тестостерона развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Тестостерон оказывает также выраженное влияние на белковый обмен,

¹ Их надо использовать точно в соответствии с инструкцией (обычно до 4 раз в месяц). В противном случае можно вызвать серьезный гормональный дисбаланс.

² От греч. andros - мужчина, genos - род.

способствуя синтезу белка (так называемое анаболическое¹ действие). Продукция тестостерона регулируется гонадотропным (лютеинизирующим) гормоном передней доли гипофиза.

В медицинской практике широко применяют эфиры тестостерона: тестостерона пропионат (Testosteroni propionas) и тестостерон энантат (Testosteroni oenanthas), получаемые синтетическим путем. Оба препарата обладают выраженной андрогенной и анаболической активностью.

Синтетический андроген метилтестостерон (Methyltestosteronum) по биологическому действию аналогичен тестостерону, но в несколько раз уступает ему по активности. Преимуществом метилтестостерона является его эффективность при приеме внутрь.

Препараты с андрогенной активностью применяют при недостаточной функции мужских половых желез (при половом недоразвитии).

В качестве антагонистов андрогенов наибольшее внимание привлекли две группы веществ:

1. *Блокаторы андрогенных рецепторов* (ципротерона ацетат, флутамид).

2. *Ингибиторы фермента 5 α -редуктазы* (финастерид). Ципротерона ацетат (Cyprotterone acetate) является производным

прогестерона. Блокируя периферические андрогенные рецепторы, чувствительные к тестостерону (дигидротестостерону), подавляет сперматогенез. После прекращения введения препарата сперматогенез восстанавливается примерно через 4 мес. Блокируя андрогенные рецепторы в ЦНС, снижает половое влечение и может вызвать импотенцию.

Ципротерона ацетат применяют при тяжелом гирсутизме у женщин, при акне, при гиперплазии предстательной железы, при гиперсексуальности у мужчин.

Об антиандрогенном препарате нестероидной структуры флутамиде (Flutamide) см. в главе 31.

Одним из ингибиторов фермента 5 α -редуктазы является финастерид (Finasteride). Указанный фермент способствует переходу тестостерона в дигидротестостерон. Имеются данные о том, что при гиперплазии предстательной железы в ней увеличивается содержание дигидротестостерона. Являясь конкурентным ингибитором 5 α -редуктазы, локализующейся в

мембране ядер клеток, финастерид снижает внутриклеточное содержание дигидротестостерона в предстательной железе, а также его концентрацию в плазме

¹ От греч. anabole - подъем.

крови. Основное применение - лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Препарат уменьшает размеры предстательной железы и примерно у 1/3 пациентов улучшает процесс мочеиспускания. На половую потенцию и либидо не влияет.

19.7.3. АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Как уже отмечалось, андрогены усиливают синтез белка, т.е. обладают анаболической активностью. Это проявляется в увеличении массы скелетных мышц, ряда паренхиматозных органов, костной ткани. Общая масса тела при этом повышается. Задерживается выделение из организма азота, фосфора и кальция. Использование анаболического действия препаратов гормонов мужских половых желез лимитирует их андрогенная активность. В связи с этим были созданы синтетические средства, у которых преобладают анаболические свойства при менее выраженной андрогенной активности. По химическому строению они являются стероидными соединениями. Основное биологическое действие и структура этих соединений послужили поводом назвать их анаболическими стероидами.

В медицинской практике используют ряд анаболических стероидов. К активным длительно действующим препаратам относятся феноболлил (Phenobolilum) и ретаболлил (Retabolil).

Анаболические стероиды способствуют синтезу белков. При их применении повышается аппетит, увеличивается масса тела. При остеопорозе ускоряется кальцификация костей. Эти вещества благоприятно влияют на процессы регенерации.

Анаболические стероиды используют при кахексии, астении, длительном применении глюкокортикоидов, после лучевой терапии, при остеопорозе, для стимуляции регенераторных процессов (например, при переломах костей).

Контрольные вопросы по теме «Гормональные препараты»
(отметить правильные ответы)

I. *Препараты передней доли гипофиза:*

1. Окситоцин.
2. Соматотропин.
3. Тиротропин.
4. Вазопрессин.
5. Кортикотропин.

II. *Препараты задней доли гипофиза:*

1. Окситоцин.
2. Соматотропин.
3. Тиротропин.
4. Вазопрессин.
5. Кортикотропин.

III. *Основные эффекты вазопрессина:*

1. Увеличение диуреза.
2. Уменьшение диуреза.
3. Сужение кровеносных сосудов.
4. Расширение кровеносных сосудов.

IV. *Гормон эпифиза:*

1. Окситоцин.
2. Инсулин.
3. Мелатонин.
4. Тироксин.
5. Гидрокортизон.
6. Трийодтиронин.

V. *Гормоны щитовидной железы:*

1. Окситоцин.

2. Инсулин.
3. Мелатонин.
4. Тироксин.
5. Гидрокортизон.
6. Трийодтиронин.

VI. Противодиабетические препараты, эффективные при приеме внутрь:

1. Бутамид.
2. Инсулин.
3. Глибенкламид.
4. Метформин.

VII. Нарушает всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте: 1. Инсулин.

2. Бутамид.
3. Акарбоза.
4. Глибенкламид.

VIII. В медицинской практике используют следующие виды действия глюкокортикоидов:

1. Противовоспалительное.
2. Противоаллергическое.
3. Катаболическое.
4. Иммунодепрессивное.

IX. Глюкокортикоиды для местного применения (не оказывающие резорбтивного действия):

1. Гидрокортизон.
2. Флуметазон.
3. Преднизолон.
4. Беклометазон.

X. Эстрогенные препараты:

1. Эстрадиол.
2. Прогестерон.
3. Эстрон.
4. Синэстрол.
5. Тестостерон.
6. Оксипрогестерон.
7. Тестостерон энантат.

XI. Антагонист эстрогенных гормонов:

1. Тамоксифена цитрат.
2. Мифепристон.
3. Ципротерона ацетат.

XII. Гестагенные препараты:

1. Эстрадиол.
2. Прогестерон.
3. Эстрон.
4. Синэстрол.
5. Тестостерон.
6. Оксипрогестерон.
7. Тестостерон энантат.

XIII. Андрогенные препараты:

1. Эстрадиол.
2. Прогестерон.
3. Эстрон.
4. Синэстрол.
5. Тестостерон.
6. Оксипрогестерон.

7. Тестостерон энантат.

XIV. *Антагонист андрогенных гормонов:*

1. Тамоксифена цитрат.

2. Мифепристон.

3. Ципротерона ацетат.

XV. *Анаболические стероиды:*

1. Эстрон.

2. Феноболин.

3. Прогестерон.

4. Ретаболил.

Правильные ответы:

I (2, 3, 5).

II (1, 4).

III (2, 3).

IV (3).

V (4, 6).

VI (1, 3, 4).

VII (3).

VIII (1, 2, 4).

IX (2, 4).

X (1, 3, 4).

XI (1).

XII (2, 6).

XIII (5, 7).

XIV (3).

XV (2, 4).

ГЛАВА 20

ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Участие витаминов в обмене веществ обусловлено в значительной степени тем, что многие из них являются коферментами или их составной частью.

Большинство витаминов в организме не синтезируется. Их источником обычно служит пища. В тканях организма синтезируется лишь витамин D₃ (в коже при воздействии ультрафиолетовых лучей) и никотинамид (из триптофана). Ряд витаминов (витамин К и др.) образуется микроорганизмами в толстой кишке. При определенных условиях может развиваться более или менее выраженная недостаточность витаминов (гиповитаминоз, авитаминоз). Наиболее часто причиной недостаточности становится низкое содержание витаминов в пище. Кроме того, некоторые патологические изменения функции желудочно-кишечного тракта могут нарушать всасывание витаминов. В ряде случаев гиповитаминоз возникает в результате повышенной потребности организма в витаминах (например, при беременности, тиреотоксикозе, лихорадке).

Восполнить недостаток витаминов можно увеличением в рационе содержания овощей, фруктов, продуктов животного происхождения. Это несомненно самый удобный и простой путь устранения гиповитаминоза, тем более что в пище содержится комплекс витаминов. Однако количество витаминов при этом трудно определить. Использование витаминов в пище малоэффективно, если нарушено их всасывание.

Важную роль в лечении гипо- и авитаминоза играют витаминные препараты, выпускаемые фармацевтической промышленностью. Они удобны во многих отношениях. Прежде всего их получение не зависит от времени года. Витаминные препараты можно точно дозировать и вводить парентерально, если прием внутрь не дает необходимого эффекта. Следует, однако, учитывать возможность гипервитаминоза - отравления витаминными препаратами (особенно жирорастворимыми).

Препараты витаминов подразделяют на две группы¹ (табл. 20.1 и 20.2):

1) препараты водорастворимых витаминов;

2) препараты жирорастворимых витаминов.

20.1. ПРЕПАРАТЫ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

К этой группе относится значительное число витаминов, в том числе витамины группы В, витамин С и др. (см. табл. 20.1).

Тиамин (витамин В₁) в больших количествах содержится в отрубях хлебных злаков, риса, в горохе, дрожжах и других продуктах растительного и животного происхождения.

При недостаточности тиамина резко нарушается углеводный обмен, а затем и другие виды метаболизма.

Гиповитаминоз тиамина приводит к развитию полиневритов, мышечной слабости, нарушению чувствительности. В тяжелых случаях недостаточности витамина В₁ (при заболевании бери-бери) могут возникать парезы и параличи. Нарушаются также функции сердечно-сосудистой системы. Нередко развивается сердечная недостаточность, которая сопровождается тахикардией, дилатацией сердца, отеками. Наблюдаются и диспепсические явления.

Тиамин применяют при его недостаточности, при невритах, невралгиях, парезах, радикулитах, при ряде кожных заболеваний, а также патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы.

Для практического применения выпускают тиамина бромид (Thiamini bromidum) и тиамина хлорид (Thiamini chloridum).

Рибофлавин² (витамин В₂) содержится в больших количествах в печени, почках, яйцах, молочных продуктах, дрожжах, зерновых злаках.

¹ Иногда, помимо витаминов, выделяют так называемые витаминopodobные соединения. К ним относят холин, кислоту липоевую, кислоту оротовую, кислоту пангамовую, инозит, кислоту парааминобензойную, карнитин и витамин U.

² От лат. flavus - желтый.

При недостаточности рибофлавина развивается ангулярный стоматит (хейлоз) - образуются трещины в углах рта, на губах. Наблюдаются также глоссит (сосочки языка сглажены, цвет языка пурпурный с синеватым оттенком), поражение кожи у носа и около ушных раковин. Типичен васкулярный кератит (расширение сосудов конъюнктивы вокруг роговицы). Возникают светобоязнь, слезотечение. Иногда наблюдается нарушение зрения в темноте (гемералопия). Недостаточность рибофлавина нередко приводит к анемии.

Рибофлавин (Riboflavinum) применяют при его недостаточности, а также при кератитах, конъюнктивитах, иритах, при ряде кожных и инфекционных заболеваний, лучевой болезни.

Кислоту никотиновую и никотинамид обозначают как *витамин РР¹*. Имеются данные, что в организме кислота никотиновая превращается в амид кислоты никотиновой.

Таблица 20.1. Водорастворимые витамины

Буквенное обозначение	Название и синонимы	Примерная суточная потребность взрослых, мг	Лекарственные препараты
B ₁	Тиамин (антиневритический витамин)	1,2	Тиамин бромид, тиамин хлорид
B ₂	Рибофлавин (стимулятор роста)	1,3	Рибофлавин
PP	Кислота никотиновая, никотинамид (противопеллагрический витамин, витамин B ₃)	16,0	Кислота никотиновая, никотинамид
B ₅	Кислота пантотеновая	5,0	Кальция пантотенат
B ₆	Пиридоксин (адермин)	1,6	Пиридоксин гидрохлорид
B ₁₂	Цианокобаламин (антианемический витамин)	0,002–0,005	Цианокобаламин
B _c	Кислота фолиевая (антианемический витамин)	0,4	Кислота фолиевая
C	Кислота аскорбиновая (противоцинготный витамин)	60,0–100,0	Кислота аскорбиновая
P	Биофлавоноиды, витамин проницаемости	30,0–50,0	Рутин, кверцетин

¹ Pellagra preventing (англ.) - предупреждающий пеллагру.

Никотинамид частично образуется в организме. При отсутствии в пище витамина PP развивается пеллагра¹. Основные ее симптомы - диарея, дерматит (воспаление открытых поверхностей кожи) и деменция² (приобретенное слабоумие). Кроме того, отмечаются глоссит (воспаление языка), гастрит и другие симптомы.

Помимо функции витамина, кислота никотиновая оказывает выраженное, но непродолжительное сосудорасширяющее действие. Это проявляется покраснением лица, головокружением, снижением артериального давления, тахикардией и др. Никотинамид такими свойствами не обладает. Кислота никотиновая влияет также на липидный обмен, снижая содержание в крови холестерина и свободных жирных кислот.

Таблица 20.2. Жирорастворимые витамины

Буквенное обозначение	Название и синонимы	Примерная суточная потребность взрослых	Лекарственные препараты
A	Ретинол (антиксерофтальмический витамин)	0,8–1,0 мг (4000–5000 ME)	Ретинола ацетат (пальмитат), рыбий жир
D ₂	Эргокальциферол (антирахитический витамин)	~10 мкг (400 ME) ³	Эргокальциферол, рыбий жир
D ₃	Холекальциферол (антирахитический витамин)	~10 мкг (400 ME) ³	Холекальциферол
E	Токоферол (антистерильный витамин)	15 мг	Токоферола ацетат
K ₁	Фитоменадион (филлохинон, антигеморрагический витамин)	40–80 мкг	Фитоменадион (витамин K ₁)
K ₂	Менахинон (антигеморрагический витамин)		

Кислоту никотиновую (*Acidum nicotinicum*) и никотинамид (*Nicotinamidum*) применяют при пеллагре, заболеваниях печени, гастритах с пониженной кислотностью, кожных заболеваниях. Кислоту никотиновую иногда назначают при сосудистых спазмах, а также в качестве гиполипидемического средства.

*Кислота пантотеновая*⁴ имеет очень широкое распространение. Особенно большие ее количества обнаружены в дрожжах, печени,

¹ Pella agra (итал.) - шершавая кожа.

² От лат. de - из, mens - ум.

³ Суточная потребность для детей.

⁴ От греч. pantothen - повсюду.

яйцах, икре рыб, зерновых культурах, цветной капусте. Кислота пантотеновая синтезируется микрофлорой кишечника.

Недостаточности кислоты пантотеновой у людей практически не бывает.

В медицинской практике применяют кальция пантотенат (*Calcii pantothenas*). Препарат назначают при невритах, невралгиях, некоторых аллергических реакциях, при заболеваниях органов дыхания, язвах, ожогах.

Витамином B₆ обозначают 3 соединения: пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль и пиридоксамин. Для всей группы обычно используют название первого соединения - *пиридоксина*.

Вещества с B₆-витаминной активностью в больших количествах содержатся в дрожжах, зернах злаков, бобовых культурах, бананах, мясе, рыбе, печени, почках.

У людей недостаточность витамина B₆ наблюдается редко. Она может возникнуть у детей (наблюдаются судороги, дерматит).

Для медицинского применения выпускают пиридоксина гидрохлорид (*Piridoxini hydrochloridum*). Его назначают при недостаточности витамина B₆, большой физической нагрузке, токсикозе беременных. Препарат используют также при лечении невритов, радикулитов, лучевой болезни и при другой патологии.

*Кислота фолиевая*¹ (кислота птероилглутаминовая) находится в свежих овощах (салат, шпинат, помидоры, морковь), печени, почках, яйцах, сыре и других продуктах. Синтезируется микрофлорой кишечника.

При недостаточности кислоты фолиевой развивается макроцитарная анемия. Возможны лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Поражается желудочно-кишечный тракт (возникает глоссит, стоматит, язвенный гастрит, энтерит).

Применяют кислоту фолиевую (*Acidum folicum*) в основном при макроцитарной анемии (см. гл. 17), мегалобластной анемии у детей и беременных и т.д.

Говоря о *витаминах* В₁₂, обычно имеют в виду цианокобаламин. Однако активностью витамина В₁₂ обладает и ряд других аналогов и производных цианокобаламина (в том числе природного происхождения). Таким образом, понятие «витамин В₁₂» стало собирательным. В особенно больших количествах В₁₂ содержится в говяжьей печени и почках. В природе синтезируется только микроорганизмами.

При недостаточности цианокобаламина (обычно в связи с патологией желудка и тонкой кишки, нарушающей всасывание цианокобала-

¹ От лат. *folium* - лист. Название кислоты *фолиевой* связано с тем, что первоначально она была выделена из листьев шпината.

ламина) развивается мегалобластическая анемия (пернициозная или злокачественная анемия, анемия Аддисона-Бирмера). Поражаются также желудочно-кишечный тракт (язык становится ярко-красным, гладким, высокочувствительным к химическим раздражителям; отмечается атрофия слизистой оболочки желудка, ахилия) и нервная система (парестезии, боли, нарушение походки).

Цианокобаламин («внешний фактор Касла») всасывается в тонкой кишке после взаимодействия в желудке с «внутренним фактором Касла». «Внутренний фактор Касла» представляет собой гликопротеин, обеспечивающий абсорбцию цианокобаламина. Если внутренний фактор по каким-либо причинам отсутствует (например, в результате резекции желудка), цианокобаламин (*Cyanocobalaminum*) следует вводить парентерально.

Важную биологическую роль играет *кислота аскорбиновая (витамин С)*. Она содержится в значительных количествах в овощах, фруктах, ягодах, хвое, шиповнике, в листьях и ягодах черной смородины. Под влиянием высоких температур, кислорода, аскорбатоксидазы (фермента, содержащегося в растениях), тяжелых металлов (особенно меди) кислота аскорбиновая разрушается. В организме человека кислота аскорбиновая не синтезируется.

Основные эффекты кислоты аскорбиновой связаны с ее участием в окислительно-восстановительных процессах.

Кислота аскорбиновая участвует в образовании основного вещества соединительной ткани и синтезе коллагена, при недостатке которых отмечаются порозность и ломкость сосудов, замедление регенерации.

Недостаточность кислоты аскорбиновой приводит к развитию гиповитаминоза, а в тяжелых случаях - авитаминоза (цинга, или скорбут). При цинге наблюдаются повышенная утомляемость, сухость кожи, геморрагические высыпания на коже (обычно перифолликулярные), гингивит с кровотечением из десен, расшатывание и выпадение зубов, кровоизлияния в мышцы, боли в конечностях, нарушения функций внутренних органов (геморрагический энтероколит, плеврит, гипотензия, поражения сердца, печени и др.). Снижается сопротивляемость инфекциям.

Применяют кислоту аскорбиновую (*Acidum ascorbinicum*) для профилактики и лечения ее недостаточности, при кровотечениях, инфекциях, интоксикациях химическими веществами, атеросклерозе, лучевой болезни, вялотекущих регенеративных процессах, повышенных нагрузках.

Витамин Р объединяет ряд веществ, относящихся к группе биофлавоноидов¹. Они содержатся в цитрусах, плодах шиповника, ягодах черноплодной рябины, зеленых листьях чая и др.

Основной эффект витамина Р заключается в уменьшении проницаемости и ломкости капилляров. Наряду с кислотой аскорбиновой участвует в окислительно-восстановительных процессах.

При недостаточности витамина Р снижается резистентность капилляров, что устраняют препаратами, обладающими Р-витаминной активностью. В качестве последних используют рутин (*Rutinum*), кверцетин (*Quercetinum*) и др.

Препараты с Р-витаминной активностью применяют (лучше в сочетании с кислотой аскорбиновой) при патологических состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости сосудов (геморрагических диатезах, капилляротоксикозе).

20.2. ПРЕПАРАТЫ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

Эта группа объединяет витамины А, D, Е, К (см. табл. 20.2).

Витамин А включает ряд близких по структуре соединений: ретинол (витамин А₁), дегидроретинол (витамин А₂), ретиналь и др. Витамин А содержится в животных продуктах - рыбьем жире (треска, палтус, морской окунь), печени, сливочном масле и других молочных продуктах.

В различных растениях и частично в животных продуктах содержатся А-провитаминны - каротины². В организме они превращаются в витамин А. Значительные количества каротинов содержатся в моркови, петрушке, щавеле, шпинате, облепихе, красноплодной рябине, шиповнике, абрикосах.

Витамин А имеет большое значение для фоторецепции. При недостаточности витамина А наступает расстройство темновой адаптации, или так называемого сумеречного зрения (подобное состояние называют гемералопией, или «куриной слепотой»).

Для недостаточности витамина А типично поражение эпителия слизистых оболочек и кожи. Усиливаются процессы ороговения. Кожа становится сухой, наблюдаются папулезная сыпь, шелушение. Поражается слизистая оболочка глаз. Секретция слюнных желез снижается. Развивается сухость роговицы (ксерофтальмия³), которая при авитаминозе А может привести к ее размягчению и некрозу (кератома-

¹ Желтые и оранжевые пигменты растительного происхождения; относятся к классу гликозидов.

² Представляют собой пигменты. Впервые выделены из моркови, с чем и связано их название. Carota (лат.) - морковь.

³ От греч. хегос - сухой, ophthalmos - глаз.

ляции¹). В тяжелых случаях это может стать причиной полной слепоты. Кроме того, иногда наблюдается поражение верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы.

Нарушение кожных и слизистых барьеров при недостаточности витамина А облегчает инфицирование организма, развитие воспалительных процессов. Заживление ран, их грануляция и эпителизация замедляются.

Витамин А всасывается главным образом в тонкой кишке. Для его диспергирования и абсорбции необходимы желчные кислоты. В связи с этим при недостаточности желчеобразования может развиваться гиповитаминоз А.

Каротины, поступающие с пищей, превращаются в витамин А в слизистой оболочке кишечника. С этого момента они приобретают биологическую активность.

Препараты витамина А и каротины применяют для лечения и профилактики А-витаминной недостаточности, при некоторых кожных заболеваниях (при нарушении ороговения), при ряде патологических состояний роговицы и сетчатки, для лечения ожогов, обморожений, при инфекционных заболеваниях, некоторых патологических состояниях желудочно-кишечного тракта. Препараты с А-витаминной активностью: ретинола ацетат (Retinoli acetat) и ретинола пальмитат (Retinoli palmitas), концентрат витамина А, препараты рыбьего жира (Oleum jecoris Aselli), масло облепиховое (Oleum ex fructibus et foliis Hipporheae).

Длительное применение витамина А в больших дозах может приводить к острому или хроническому гипервитаминозу². В острых случаях отмечают головная боль, сонливость, тошнота, рвота, светобоязнь, судороги. При хроническом гипервитаминозе А появляются кожные поражения (сухость кожи, пигментация), наблюдаются выпадение волос, ломкость ногтей, боли в костях и суставах, возможны гиперостоз³ (особенно у детей), увеличение печени и селезенки, диспепсические явления, головная боль. Лечение гипервитаминоза заключается в прекращении приема витамина А.

В последние два десятилетия большое внимание привлекли метаболиты и синтетические производные ретинола. Эту группу веществ называют *ретиноидами*. Они действуют на специальные рецепторы, расположенные в ядре клетки и чувствительные к ретиноевой кислоте. Ретиноиды эффективны при ряде кожных заболеваний - акне

¹ От греч. *keras* - рог, *malacia* - размягчение.

² Возможен алиментарный гипервитаминоз (например, при употреблении печени белого медведя, кита, тюленя, которая содержит очень большое количество витамина А).

³ Диффузное утолщение костей.

(угрях), псориазе, при нарушении процесса кератинизации (например, при ихтиозе) и др. Ряд препаратов применяют местно в виде мазей, кремов, лосьонов, гелей, растворов. Одним из них является третиноин (*Tretinoin*). Его лечебный эффект связан с подавлением секреции сальных желез, нормализацией кератинизации, уменьшением воспаления. Через эпидермис проникает менее 10% препарата, поэтому резорбтивное токсическое действие не развивается. Применяется преимущественно для лечения акне.

При тяжелых акне назначают ретиноиды резорбтивного действия, особенно изотретиноин (*Isotretinoine*).

К группе *витамина D* относят эргокальциферол (*Ergocalciferolum*; витамин D_2) и холекальциферол (*Cholecalciferolum*; витамин D_3).

Большие количества витамина D содержатся в жире печени тунца, трески, палтуса. Умеренной D-витаминной активностью обладают коровье молоко и желтки яиц. Витамины D_2 и D_3 имеют природные провитамины. Для витамина D_2 это эргостерин растительного происхождения, а для витамина D_3 - 7-дегидрохолестерин, содержащийся в ряде животных тканей, в том числе в коже. При фотоизомеризации провитамины превращаются в соответствующие витамины. В частности, под влиянием ультрафиолетовых лучей в коже образуется витамин D_3 .

Витамины группы D образуют активные метаболиты.

Наиболее активным метаболитом холекальциферола является кальцитриол (*Calcitriolum*). Он взаимодействует со специфическими внутриклеточными рецепторами и регулирует обмен кальция.

Влияние веществ группы витамина D на обмен веществ однотипно и проявляется в основном в отношении метаболизма кальция и фосфата (HPO_4^{2-}). Один из важных эффектов витамина D (всех активных соединений этой группы) заключается в повышении проницаемости эпителия кишечника для кальция и фосфатов. При этом обеспечиваются их необходимые концентрации в крови. Кроме того, витамин D регулирует минерализацию костной ткани. При его недостаточности развиваются рахит, остеопороз и остеопороз. Вместе с тем под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани, что также необходимо для оптимального роста костей.

Определенное значение в поддержании необходимых концентраций фосфатов в организме имеет способность витамина D повышать их реабсорбцию в канальцах почек. Обмен кальция и фосфатов регулируется не только витамином D, но и паратгормоном и тирокальцитонином.

Недостаточность витамина D у детей приводит к развитию рахита (нарушается обызвествление костей, могут деформироваться позво-

ночник и грудная клетка, часто искривляются нижние конечности, задерживается появление зубов, возникает гипотония мышц, отстает общее развитие). У взрослых при гиповитаминозе могут возникать остеопороз¹ и остеопороз.

Следует иметь в виду, что передозировка витамина D может вызывать острое и хроническое отравления (D-гипервитаминозы). Они заключаются в патологической деминерализации костей и отложении кальция в почках, сосудах, сердце, легких, кишечнике. Это сопровождается нарушением функций соответствующих органов и может приводить к смерти (например, в результате почечной недостаточности и связанной с ней уремии). Заметно страдает и ЦНС. Симптоматика довольно разнообразна - от вялости и сонливости до резкого беспокойства и судорог.

В медицинской практике применяют эргокальциферол, кальцитриол и др. D-витаминной активностью обладает также рыбий жир. Эти препараты назначают главным образом для лечения и профилактики рахита. Кроме того, их используют при некоторых заболеваниях

костной системы (остеодистрофиях), в хирургии - для ускорения образования костной мозоли, при недостаточности паращитовидных желез, при волчанке кожи и слизистых оболочек.

Большого внимания заслуживает применение активных метаболитов витамина D₃ при остеопорозе, имеющем очень широкое распространение². Эта патология проявляется повышенной хрупкостью костей, что увеличивает вероятность их переломов. Причины остеопороза весьма разнообразны. Это могут быть эндокринные и генетические факторы, низкое содержание солей кальция в пище, дефицит витамина D, гиподинамия и др. Особенно часто остеопороз встречается у пожилых людей (больше у женщин), что обычно связано с нарушением продукции половых гормонов.

Витамин Е (токоферол³) объединяет ряд соединений, обладающих сходными биологическими свойствами и относящихся к группе токоферолов.

Витамин Е находится практически во всех пищевых продуктах. Особенно много его в растительных маслах.

Участие витамина Е в обменных процессах недостаточно ясно. Считают, что витамин Е участвует в регуляции окислительных процессов. Одну из основных его функций видят в антиоксидантном действии.

¹ Размягчение костей (от греч. *osteon* - кость, *malakos* - мягкий).

² При остеопорозе применяют также бисфосфонаты (например, этандронат), препараты кальцитонина, соли кальция, анаболические стероиды, фрагменты паратиреоидного гормона (терипаратид) и другие лекарственные средства.

³ От греч. *tocos* - потомство, *phero* - несу.

В медицинской практике витамин Е (раствор токоферола ацетата в масле - *Solutio Tocopheroli acetatis oleosa*) применяют при самопроизвольных абортах, мышечных дистрофиях, стенокардии, поражении периферических сосудов, ревматоидных артритах, климаксе. Гипервитаминоз Е неизвестен.

Растворимы в жирах также *витамины группы К*, обладающие антигеморрагическими свойствами (повышают свертываемость крови). К ним относятся природные витамин К₁ (филлохинон) и менее активный витамин К₂ (менахинон). Сходными свойствами обладает синтетический водорастворимый препарат викасол (*Vicasolum*).

Большое количество витамина К находится в растениях (шпинате, капусте, тыкве и др.). Из продуктов животного происхождения источником витамина К может служить печень. Витамин К интенсивно синтезируют микроорганизмы толстой кишки.

Витамин К стимулирует в печени синтез протромбина, проконвертина и ряда других факторов свертывания крови.

При недостаточности витамина К наблюдается снижение содержания в крови протромбина и других факторов свертывания крови, что проявляется кровоточивостью, геморрагическим диатезом.

К-гиповитаминоз возникает чаще всего при нарушении всасывания витамина К (при патологии печени, кишечника).

Препараты группы витамина К применяют в качестве гемостатиков при кровоточивости и геморрагических диатезах, связанных с гипопротромбинемией. Фитоменадион (*Phytomenadionum*; витамин К₁) можно использовать в качестве антагониста антикоагулянтов непрямого действия - неодикумарина, фенилина, варфарина и др.

Контрольные вопросы по теме «Витаминные препараты»

(отметить правильные ответы)

I. *Водорастворимые витамины:*

1. Тиамин.
2. Рибофлавин.
3. Кислота фолиевая.
4. Ретинол.
5. Цианокобаламин.

6. Эргокальциферол.

7. Токоферол.

8. Кислота аскорбиновая.

II. *Жирорастворимые витамины:*

1. Тиамин.

2. Рибофлавин.

3. Кислота фолиевая.

4. Ретинол.

5. Цианокобаламин.

6. Эргокальциферол.

7. Токоферол.

8. Кислота аскорбиновая.

III. *Антиоксидантное действие оказывают витамины:*

1. Тиамин.

2. Рибофлавин.

3. Кислота фолиевая.

4. Ретинол.

5. Цианокобаламин.

6. Эргокальциферол.

7. Токоферол.

8. Кислота аскорбиновая.

IV. *При пернициозной анемии применяют:*

1. Рибофлавин.

2. Цианокобаламин.

3. Кислоту никотиновую.

V. *Уменьшают проницаемость биологических мембран:*

1. Ретинол.

2. Кислота аскорбиновая.

3. Цианокобаламин.

4. Рутин.

VI. *Антагонист антикоагулянтов непрямого действия:*

1. Токоферол.

2. Тиамин.

3. Фитоменадион (витамин K₁).

4. Цианокобаламин.

Правильные ответы:

I (1, 2, 3, 5, 8).

II (4, 6, 7).

III (7, 8).

IV (2).

V (2, 4).

VI (3).

ГЛАВА 21

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ (ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Одним из важных компонентов в комплексе медикаментов, применяемых для профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений (ишемической болезни сердца, инсульта и др.) являются антигиперлипидемические (гиполипидемические) средства. Их основной эффект заключается в снижении повышенного содержания атерогенных липопротеинов в плазме крови. Желательно также повышение содержания антиатерогенных

липопротеинов, поскольку атерогенная дислипидемия является одним из основных факторов развития атеросклероза.

Циркулирующие в плазме липопротеины состоят из липидов и белков. Эти частицы имеют различную величину и плотность, которая определяется соотношением белков и липидов. Выделяют следующие липопротеины.

Хиломикроны (ХМ) образуются в основном в клетках эпителия тонкой кишки. Содержат преимущественно экзогенные триглицериды, в отношении которых выполняют транспортные функции.

Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) включают главным образом эндогенные триглицериды. Образуются в печени.

Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются из ЛПОНП. Содержат примерно равные количества холестерина и триглицеридов. Быстро переходят в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и поэтому в крови здоровых людей обычно не обнаруживаются.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) содержат больше холестерина, чем триглицеридов.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) в основном образуются в печени. Способствуют выведению холестерина из тканей и крови.

Липопротеин (а) [ЛП (а)] содержит холестерин.

Содержание большинства липопротеинов в плазме регулируется в основном специальными липопротеиновыми рецепторами, которые находятся в печени и других тканях. Липопротеины, взаимодействуя с рецепторами, захватываются тканями путем эндоцитоза, после чего происходят их химические превращения и утилизация образующихся компонентов. Возможен и внецепторный захват липопротеинов тканями.

Атерогенностью обладают ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП и ЛП (а). Так, ЛПНП связываются с липопротеиновыми рецепторами тканей и, метаболизируясь, освобождают свободный холестерин и другие соединения. Холестерин в виде сложных эфиров отлагается в тканях. ХМ и ЛПВП неатерогенны. Более того, повышение концентрации ЛПВП снижает риск атеросклеротического поражения сосудов (антиатерогенное действие). Таким образом, с практической точки зрения основная задача профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений заключается в снижении содержания в плазме крови повышенного уровня атерогенных липопротеинов и повышении антиатерогенных ЛПВП. Из этого следует также, что определение общего содержания холестерина и триглицеридов в плазме крови недостаточно информативно. Необходимо располагать данными о содержании атерогенных и антиатерогенных липопротеинов.

Средства, применяемые при гиперлипидемиях, можно классифицировать следующим образом.

I. Гиполипидемические средства (антигиперлипидемические средства):

1. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно холестерина (ЛПНП):

А. Ингибиторы синтеза холестерина (статины): ловастатин, правастатин, флувастатин.

Б. Средства, препятствующие всасыванию в кишечнике холестерина: эзетимиб.

В. Средства, повышающие выведение из организма желчных кислот и холестерина (секвестранты желчных кислот):

холестирамин.

2. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно триглицеридов (ЛПОНП):

гемфиброзил, фенофибрат.

3. Средства, понижающие содержание в крови холестерина (ЛПНП) и триглицеридов (ЛПОНП):

кислота никотиновая.

Лечение нарушений липидного обмена начинают с назначения диеты, и если она оказывается неэффективной, то применяют гиполипидемический препарат или сочетание

препаратов на фоне продолжающейся диетотерапии. Выбор диеты и гиполипидемического средства зависит от выявленного типа гиперлипидемии.

Высокой гиполипидемической эффективностью обладают средства, избирательно угнетающие синтез холестерина, получившие общее название «*статины*». К ним относятся ловастатин (Lovastatin), правастатин (Pravastatin) и др. Эти препараты ингибируют специальный фермент, участвующий в синтезе холестерина в печени. Гиполипидемический эффект проявляется быстро и выражен весьма существенно. В крови снижается содержание ЛПНП.

Созданы вещества, ингибирующие всасывание холестерина в кишечнике. Первым препаратом такого типа является эзетимиб (Ezetimib). Механизм действия его заключается в ингибировании транспорта холестерина в энтероцитах кишечника. Это приводит к снижению всасывания холестерина примерно на 50%. При этом содержание холестерина в хиломикронах и их осколках, утилизируемых печенью, понижается. В итоге развивается гиполипидемия.

Иной принцип гиполипидемического действия у холестирамина (Cholestyraminum). В желудочно-кишечном тракте препарат не всасывается, пищеварительными ферментами не разрушается. Связывает в кишечнике желчные кислоты. Образовавшийся комплекс выводится с экскрементами. Вещества такого типа часто называют *секвестрантами¹ желчных кислот*. Всасывание холестерина из кишечника понижается. Соответственно содержание ЛПНП в плазме уменьшается.

Ряд препаратов особенно выражено снижает содержание триглицеридов. К ним относятся гемфиброзил (Gemfibrozil), безафибрат (Bezafibrate) и др. Под влиянием этих веществ в крови снижается содержание ЛПОНП и в меньшей степени - ЛПНП. Возможно повышение содержания ЛПВП.

Кислота никотиновая (Acidum nicotinicum) снижает содержание в плазме крови ЛПОНП, в меньшей степени ЛПНП. При длительном

¹ От англ. sequesterate - удалять.

применении повышает уровень ЛПВП. Препарат вызывает ряд побочных эффектов, которые лимитируют его применение.

К числу *веществ, способствующих экскреции и катаболизму холестерина*, относятся полиненасыщенные (полиеновые) жирные кислоты (линолевая, линоленовая и арахидоновая). В медицинской практике применяют препарат линетол (Linaetholum). Он увеличивает содержание холестерина в желчи и экскрементах. Усиливается катаболизм холестерина в печени.

ГЛАВА 22 ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Подагра проявляется повышением содержания в крови мочевой кислоты, отложением ее микрокристаллов в суставах и других тканях, а также образованием камней из мочевой кислоты (уратов) в мочевых путях. Мочевая кислота представляет собой конечный продукт обмена пуриновых оснований. Из организма выводится почками. В почечных клубочках происходят фильтрация мочевой кислоты (примерно 95% содержания в плазме крови) и практически полная реабсорбция в проксимальных почечных канальцах. Второй этап заключается в секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах и в ее последующей повторной активной реабсорбции (около 80%).

При лечении подагры применяются препараты, уменьшающие содержание мочевой кислоты в крови, а также противовоспалительные средства. Содержание мочевой кислоты в плазме крови можно уменьшить двумя путями:

1) *повышением выведения мочевой кислоты из организма;*

2) *угнетением образования мочевой кислоты.* Препараты, способствующие выведению мочевой

кислоты, называют *урикозурическими средствами*. К ним относятся сульфинпиразон, этамид, пробенецид. Их применяют для профилактики приступов подагры.

Сульфипиразон (Sulfipyrazone; синоним: антуран) в больших дозах угнетает реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах, что повышает ее выведение с мочой. Как уже отмечалось ранее, сульфипиразон снижает агрегацию тромбоцитов.

Образование мочевой кислоты в организме угнетает аллопуринол (Allopurinolum), что обусловлено его ингибирующим влиянием на фермент, способствующий образованию мочевой кислоты.

Таблица 22.1. Средства, применяемые при лечении подагры

Основная направленность действия	Профилактика приступов подагры	Купирование острого приступа подагры
Средства, способствующие выведению мочевой кислоты (урикозурические средства)	Сульфипиразон	
Средства, угнетающие образование мочевой кислоты	Аллопуринол	
Противовоспалительные средства		Колхицин, бутадион, индометацин, глюкокортикоиды

Рассмотренные группы противовоспалительных препаратов используют при хроническом течении подагры (табл. 22.1). Основная цель заключается в нормализации обмена мочевой кислоты для предупреждения приступов подагры. Острые приступы подагры являются результатом воспалительной реакции на микрокристаллы мочевой кислоты (ураты), отлагающиеся в соединительной ткани. В этом случае необходимо применение противовоспалительных средств, устраняющих воспаление и боль. Для этих целей можно воспользоваться глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными средствами (бутадионом и др.). Выраженное противовоспалительное действие, проявляющееся только при подагре, оказывает алкалоид колхицин (Colchicinum). Он подавляет митотическую активность гранулоцитов, угнетает их миграцию в очаг воспаления, уменьшает продукцию ими ряда биологически активных веществ. Задерживает отложение в ткани микрокристаллов мочевой кислоты. Из этого складывается противовоспалительный эффект. Он развивается относительно быстро, и приступ подагры купируется в течение нескольких часов. Колхицин применяют главным образом для купирования острых приступов подагры. Колхицину свойственны высокая токсичность и небольшая широта терапевтического действия; он часто дает побочные эффекты.

Контрольные вопросы по темам «Средства, применяемые при гиперлипотеинемии» и «Противоподагрические средства»

(отметить правильные ответы)

I. *Противоатеросклеротические средства:*

1. Холестирамин.
2. Аллопуринол.
3. Ловастатин.
4. Кислота никотиновая.
5. Эзетимиб.
6. Гемфиброзил.

II. *Основной механизм действия статинов:*

1. Угнетение биосинтеза холестерина в печени.
2. Угнетение абсорбции холестерина в кишечнике.
3. Усиление катаболизма холестерина.

III. *Угнетает всасывание холестерина в кишечнике:*

1. Кислота никотиновая.

2. Эзетимиб.

3. Аллопуринол.

IV. *Основной механизм гиполлипидемического действия холестирамина:*

1. Угнетение биосинтеза холестерина в печени.

2. Угнетение абсорбции желчных кислот и холестерина в кишечнике.

3. Усиление катаболизма холестерина.

V. *Угнетает биосинтез мочевой кислоты:*

1. Сульфинпиразон.

2. Колхицин.

3. Аллопуринол.

4. Индометацин.

VI. *Способствуют выведению мочевой кислоты из организма:*

1. Сульфинпиразон.

2. Колхицин.

3. Аллопуринол.

4. Индометацин.

VII. *Для купирования приступа подагры применяют:*

1. Сульфинпиразон.

2. Колхицин.

3. Аллопуринол.

4. Индометацин.

5. Бутадион.

Правильные ответы:

I (1, 3, 4, 5, 6).

II (1).

III (2).

IV (2).

V (3).

VI (1).

VII (2, 4, 5).

ГЛАВА 23

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергические, физические и химические агенты. Они вызывают как местные, так и общие (генерализованные) реакции. Воспалительные реакции, возникающие при многих формах инфекционной и неинфекционной патологии, могут быть чрезмерно выраженными, приводя к нарушению функции органов и тканей. Естественно, что, помимо этиотропной терапии (если она возможна), рациональное подавление воспаления имеет большое практическое значение. В настоящее время противовоспалительные средства обязательно включают в фармакотерапию многих заболеваний и патологических состояний.

Воспаление - сложный процесс, регулируемый многими эндогенными веществами. Последние продуцируются различными клеточными элементами, участвующими в воспалении (тучные клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги, клетки эндотелия, тромбоциты). Они секретируют такие биологически активные вещества, как простаноиды, лейкотриены, окись азота и др.¹ Возможности

¹ Такие соединения нередко называют медиаторами воспаления.

фармакологической регуляции воспаления довольно разнообразны. Обычно они сводятся к подавлению выработки и высвобождения веществ, стимулирующих воспаление. Можно также блокировать рецепторы, с которыми они взаимодействуют.

Противовоспалительные средства по химическому строению подразделяют на стероидные и нестероидные.

К стероидным противовоспалительным средствам относятся глюкокортикоиды. Механизм их противовоспалительного действия связан с ингибированием фермента фосфолипазы А₂, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты (рис. 23.1). Имеются данные, что сами глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на фосфолипазу, а способствуют синтезу и освобождению группы эндогенных веществ - *липокортинов (аннексины)*, которые и ингибируют указанный фермент. Более подробно о фармакодинамике глюкокортикоидов см. в главе 20.5.

К нестероидным соединениям с противовоспалительной активностью

относятся вещества, ингибирующие фермент циклооксигеназу и таким путем снижающие биосинтез простаноидов (простагландинов и тромбксана). В последние годы установлены по крайней мере две разновидности циклооксигеназ: 1-го и 2-го типов. Циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) образуется в обычных условиях и регулирует образование простаноидов. Продукция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в значительной степени индуцируется процессом воспаления. В связи с этим начался поиск веществ, влияющих на различные типы этого фермента. Наибольший интерес вызывает поиск избирательных ингибиторов ЦОГ-2, так как они, обеспечивая противовоспалительное действие, снижают вероятность многих побочных эффектов, связанных с ингибированием физиологического (не связанного с воспалением) биосинтеза простагландинов.

Нестероидные противовоспалительные средства классифицируют следующим образом.

I. *Неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 + ЦОГ-2:*

кислота ацетилсалициловая¹, бутадион, индометацин, диклофенакнатрий, ибупрофен.

II. *Избирательные ингибиторы ЦОГ-2:* целекоксиб.

Большинство нестероидных противовоспалительных средств оказывают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия.

¹ Кислота ацетилсалициловая в малых дозах избирательно ингибирует ЦОГ-1 (в этих дозах препарат оказывает антиагрегантное действие).

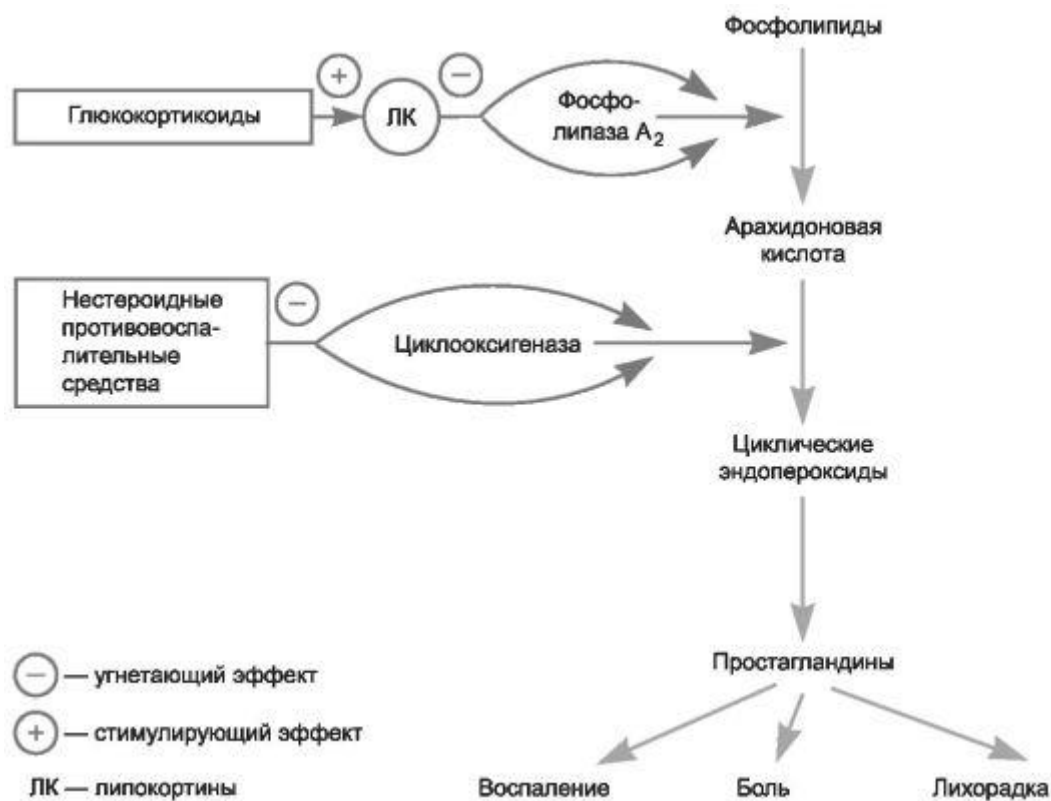


Рис. 23.2. Влияние противовоспалительных средств на биосинтез простагландинов

Как уже отмечалось, механизм противовоспалительного действия этих препаратов связывают с их ингибирующим влиянием на фермент циклооксигеназу. В результате уменьшается продукция простагландинов. Это приводит к снижению проявлений воспаления - гиперемии, отека, боли.

Механизм анальгетического действия связан с угнетающим влиянием этой группы веществ на синтез простагландинов (в результате ингибирования фермента циклооксигеназы; рис. 23.2). Как известно, простагландины вызывают гиперальгезию - повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и механическим стимулам. Угнетение синтеза простагландинов (ПГЕ₂, ПГБ_{2a}, ПГІ₂) предупреждает развитие гиперальгезии. Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается.

Обычно анальгетический эффект таких препаратов особенно выражен при воспалении. В этих условиях в фокусе воспаления происходят высвобождение и взаимодействие простагландинов и других медиаторов воспаления. Как было отмечено, простагландины вызывают гиперальгезию, и на этом фоне болевая реакция на

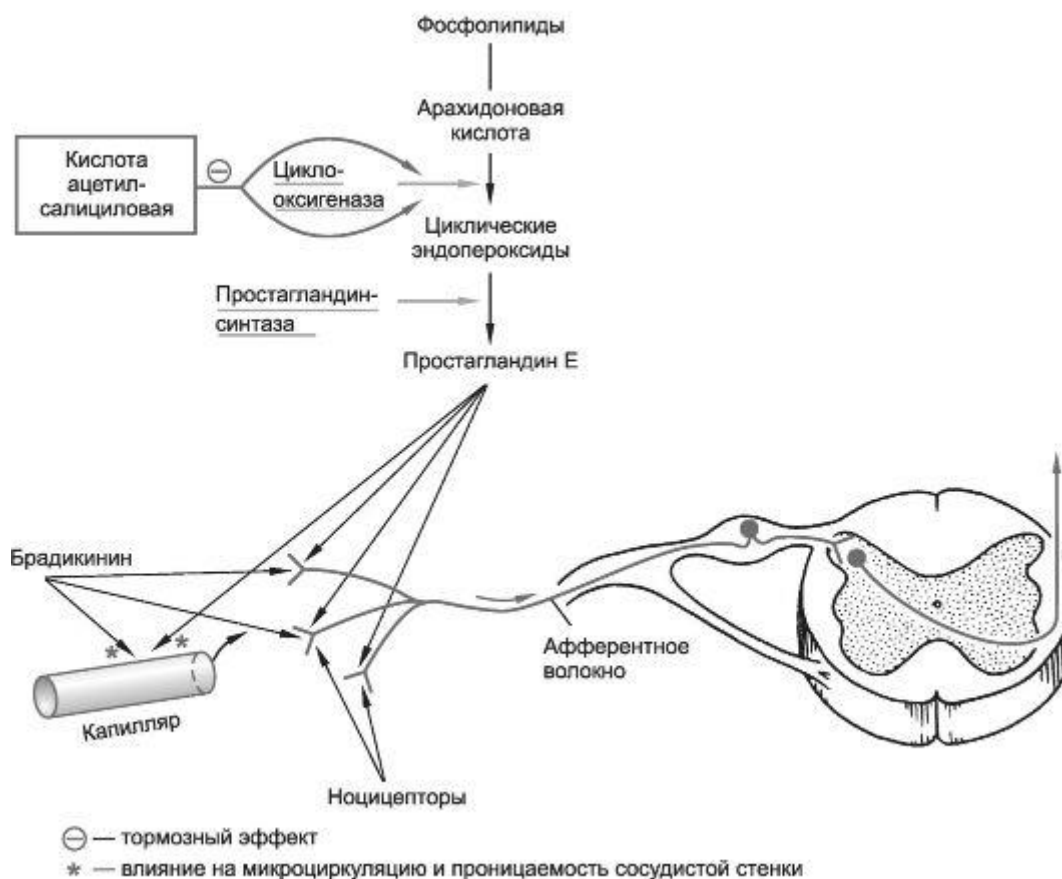


Рис. 23.2. Механизм анальгетического действия кислоты ацетилсалициловой

брадикинин, гистамин и другие медиаторы воспаления с ноцицептивной активностью (так же как и на механическое раздражение) значительно усиливается. Подавление синтеза простагландинов дает болеутоляющий эффект, что при воспалении проявляется особенно ярко.

Значение противовоспалительных свойств веществ в снижении боли обусловлено также и чисто механическими факторами. Уменьшение отека, инфильтрации тканей снижает давление на рецепторные окончания и способствует ослаблению болевых ощущений.

Болеутоляющее действие данной группы препаратов имеет и центральный компонент. Угнетается синтез простагландинов, которые образуются в ЦНС.

Нестероидные противовоспалительные средства оказывают жаропонижающее действие. Последнее также связано с нарушением синтеза простагландинов и уменьшением их пирогенного действия на центр

теплорегуляции, расположенный в гипоталамусе. Температура тела снижается вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Жаропонижающий эффект достаточно отчетлив только при условии применения препаратов на фоне лихорадки. Нормальную температуру тела они практически не изменяют.

Большинство нестероидных противовоспалительных средств относятся к *неизбирательным ингибиторам циклооксигеназ*.

Типичными представителями этой группы являются *производные салициловой кислоты* (салицилаты). Из них наиболее часто используют кислоту ацетилсалициловую (*Acidum acetylsalicylicum*).

Кислота ацетилсалициловая оказывает болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действия.

Применяют кислоту ацетилсалициловую в качестве противовоспалительного средства при лечении острых и хронических ревматических заболеваний, как анальгетическое средство при невралгиях, миалгиях, суставных болях, а также в качестве антиагреганта (в малых дозах).

Назначение препаратов с целью снижения температуры тела целесообразно только при очень высокой температуре, которая неблагоприятно сказывается на общем состоянии.

Побочные эффекты кислоты ацетилсалициловой относятся преимущественно к желудочно-кишечному тракту. Так, вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия кислота ацетилсалициловая вызывает ее повреждение. Возникают изъязвления, геморрагии. При систематическом приеме препарата эти явления отмечают в значительном проценте случаев. Довольно часты тошнота и рвота.

Привыкание и лекарственная зависимость при использовании кислоты ацетилсалициловой не развиваются.

Бутадион (Butadionum) также оказывает болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действия. Его применяют в основном благодаря выраженной противовоспалительной активности при неспецифическом инфекционном полиартрите, а также при острой подагре (увеличивает выведение почками мочевой кислоты).

Неблагоприятные эффекты бутадиона наблюдаются очень часто (примерно в 50% случаев).

Действие индометацина (Indometacin) в основном противовоспалительное, но выражены и анальгетические свойства. Кроме того, индометацин вызывает жаропонижающий эффект.

Индометацин считают одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств (превосходит кислоту ацетилсалициловую и бутадион).

К числу наиболее активных противовоспалительных средств относится диклофенак-натрий (Diclofenac-natrium). Обладает выраженными анальгетическими свойствами, а также жаропонижающей активностью.

В медицинской практике широко используют ибупрофен (Ibuprofen). Он оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие. По противовоспалительной активности близок к бутадиону и превосходит кислоту ацетилсалициловую.

Большое внимание привлекают *избирательные ингибиторы ЦОГ-2*. Они в основном угнетают активность фермента ЦОГ-2, который образуется в очаге воспаления. Такие препараты значительно реже вызывают побочные эффекты, свойственные нестероидным противовоспалительным средствам, неизбирательно ингибирующим циклооксигеназы (нарушения функции желудка, почек и агрегации тромбоцитов).

В последние годы созданы вещества с выраженной избирательностью действия в отношении ЦОГ-2. Так, например, препарат целекоксиб (Celecoxib) в сотни раз активнее ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. В терапевтических дозах целекоксиб по сравнению с неизбирательными ингибиторами ЦОГ оказывает менее существенное отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт и не изменяет агрегацию тромбоцитов.

ГЛАВА 24

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

24.1. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Патологически повышенные иммунные реакции на антиген, которые вызывают повреждение тканей сенсibilизированного макроорганизма, получили название аллергических реакций (реакции гиперчувствительности). Они встречаются достаточно часто.

В развитии аллергических реакций разных типов участвуют два механизма иммуногенеза - гуморальный, обусловленный продукцией антител, и клеточный, в реализацию которого включены многие иммунокомпетентные клетки. Иммунный ответ формируется взаимодействием между фагоцитами, регуляторными лимфоцитами, эффекторными лимфоцитами (цитотоксическими Т-клетками; В-клетками, продуцирующими антитела) и рядом других клеток (в том числе тучными клетками). Лимфоциты, активированные антигеном, а также моноциты и макрофаги продуцируют биологически активные соединения, регулирующие и усиливающие иммунный ответ. Эти соединения

называются *цитокинами*¹. Цитокины играют важную роль в регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток и, следовательно, в развитии иммунной реакции. Цитокины оказывают большое влияние и на течение воспалительного процесса. Они обладают

¹ К цитокинам относятся интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, фактор, влияющий на макрофаги; цитотоксины.

также антипролиферативным, антимикробным и противоопухолевым свойствами.

Реакции гиперчувствительности подразделяют на:

1. *Немедленные реакции* (проявляются через несколько минут или часов¹ после повторного контакта с антигеном).

2. *Замедленные реакции* (возникают через 2-3 сут и более). *Реакции немедленного типа* обусловлены взаимодействием антигенов

с антителами. Антитела продуцируются плазмочитами. Взаимодействие аллергена с антителами фиксирующихся на поверхности ряда клеток (тучных клеток, базофилов и др.) приводит к более или менее выраженному повреждению тканей (от обратимых функциональных изменений до лизиса и некроза). В развитии многих аллергических реакций немедленного типа большую роль играет высвобождение из тучных клеток и базофилов таких биологически активных веществ, как гистамин, «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (МРСА)², брадикинин, серотонин, простагландины и др. К немедленным реакциям гиперчувствительности относятся аллергические бронхоспазм, ринит, конъюнктивиты, крапивница, анафилактический шок, лекарственная тромбоцитопеническая пурпура, сывороточная болезнь и др.

Реакции замедленного типа связаны с клеточным иммунитетом и зависят от присутствия сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Последние имеют на своей поверхности специфические рецепторы, которые распознают антигены, локализованные на макрофагах (а также на моноцитах и других антигенпредставляющих клетках) и взаимодействуют с ними. При реакции замедленного типа медиаторами аллергии служит ряд цитокинов. К замедленным реакциям гиперчувствительности относятся туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, некоторые виды аутоиммунных поражений³.

Лечение аллергических заболеваний следует начинать с определения аллергена (пыльца растений, медикамент, та или иная пища и др.). Устранение контакта с аллергеном дает наилучший результат.

Если вследствие тех или иных причин не удастся избежать воздействия установленного аллергена, можно провести специфическую гипосенсибилизацию. Для этого вводят малые дозы установленного аллергена, что снижает специфическую чувствительность к нему.

¹ Если реакция проявляется через несколько часов, ее обозначают как позднюю, или отсроченную, реакцию.

² Биологически активными компонентами МРС-А являются лейкотриены.

³ Аллергия замедленного типа наблюдается также при микробных инфекциях (бактериальная аллергия), микозах, при заболеваниях, вызванных простейшими и гельминтами.

При необходимости (особенно при аллергии замедленного типа) в клинике используют неспецифическую гипосенсибилизацию с помощью препаратов группы иммунодепрессантов, которые подавляют иммуногенез.

Важное место в лечении аллергии занимают противоаллергические вещества, снижающие высвобождение и действие «медиаторов аллергии». Кроме того, в некоторых случаях нужна симптоматическая терапия (например, при анафилактическом шоке).

При аллергии (гиперчувствительности) немедленного типа применяют следующие группы препаратов.

1. *Средства, препятствующие высвобождению из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ.*

Этот эффект считают компонентом противоаллергического действия глюкокортикоидов (см. раздел 19.6), кромолин-натрия и кетотифена (см. раздел 12.4).

2. Средства, препятствующие взаимодействию свободного гистамина с чувствительными к нему тканевыми рецепторами:

противогистаминные средства - блокаторы гистаминовых H₁рецепторов (димедрол и др.).

3. Средства, устраняющие общие проявления аллергических реакций типа анафилактического шока (прежде всего резкое падение артериального давления и бронхоспазм):

а) адреномиметики (адреналин и др.; см. главу 4.1);

б) бронхолитики миотропного действия (эуфиллин и др.; см. главу 12.4).

4. Средства, уменьшающие повреждение тканей.

С этой целью обычно используют противовоспалительные средства (см. главу 19.6).

При аллергии (гиперчувствительности) замедленного типа применяют в основном две группы препаратов: средства, подавляющие иммуногенез, и средства, уменьшающие повреждение тканей.

I. Средства, подавляющие иммуногенез (угнетающие преимущественно клеточный иммунитет).

Такими препаратами, получившими название *иммунодепрессантов*, являются глюкокортикоиды, циклоспорин, такролимус и цитотоксические средства (см. главу 31).

Иммунодепрессивное действие *глюкокортикоидов* связывают с угнетением фазы пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов). Снижается продукция и ослабляется действие ряда интерлейкинов, а также γ -интерферона. Следует учитывать выражен-

ную противовоспалительную активность глюкокортикоидов (см. главу 23). Сочетание иммунодепрессивного и противовоспалительного действия и определяет высокую эффективность глюкокортикоидов при многих аллергических реакциях.

Эффективным иммунодепрессантом является циклоспорин (Cyclosporinum), который относится к пептидным антибиотикам. Важным отличием циклоспорина от цитотоксических средств (см. главу 31) является незначительное угнетение кроветворения. Однако он обладает нефротоксичностью и может нарушать функцию печени. Применяется при пересадке органов и тканей. Возможно использование при аутоиммунных заболеваниях. Препарат назначают внутрь и внутривенно.

По эффективности к циклоспорину близок новый препарат такролимус (Tacrolimus). Относится к группе антибиотиков-макролидов. Такролимус угнетает активацию Т-лимфоцитов и уменьшает продукцию интерлейкина-2. Значительно активнее циклоспорина (в 100 раз). Применяют при трансплантации органов. Обладает нефротоксичностью, нейротоксичностью.

К *цитотоксическим веществам* относятся алкилирующие средства (циклофосфан), антимаболиты (азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин), некоторые антибиотики (например, дактиномицин) и др. (см. главу 31).

С целью подавления иммунитета используют и азатиоприн (Azathioprinum). Однако у азатиоприна преобладает иммунодепрессивный эффект при относительно меньшей цитотоксичности. Является пролекарством. В организме из него образуется 6-меркаптопурин, который превращается в другие метаболиты.

Применяют азатиоприн при так называемых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, красной волчанке и др.) и как резервный препарат при пересадке органов (см. главу 31).

Циклофосфан (Cyclophosphanum) назначают по тем же показаниям, что и азатиоприн.

II. Средства, уменьшающие повреждение тканей.

При развитии очагов асептического воспаления при аллергическом процессе эффективны противовоспалительные средства стероидной и нестероидной структуры (см. главу 23).

Основная направленность действия приведенных веществ отмечена на рис. 24.1.

Фармакология всех перечисленных веществ, кроме противогистаминных препаратов, рассматривается в других главах, поэтому в настоящем разделе основное внимание уделено антагонистам гистамина.

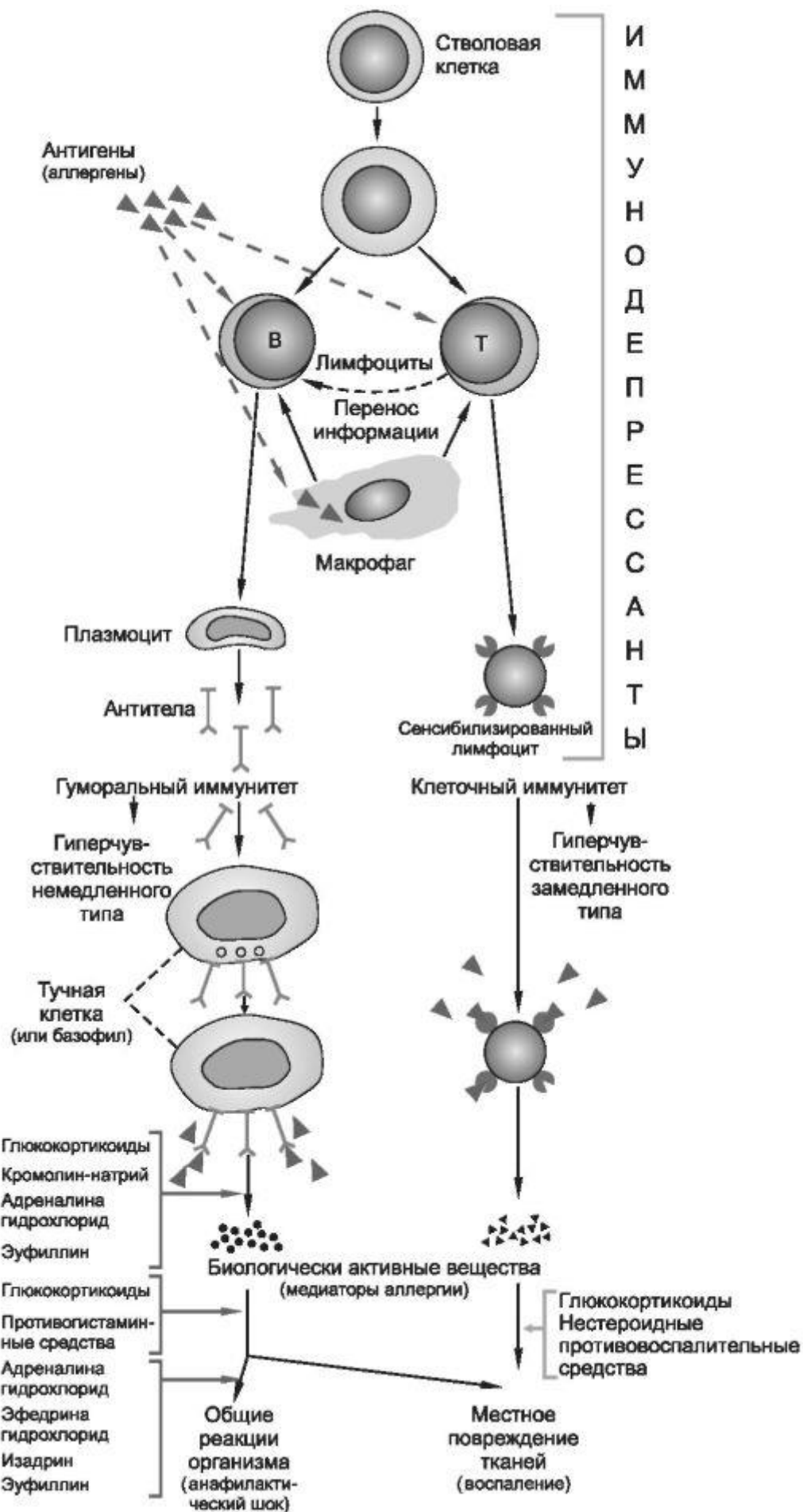


Рис. 24.1. Основная направленность действия веществ, применяемых при реакциях гиперчувствительности

24.1.1. ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА (БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H₁-РЕЦЕПТОРОВ)

Противогистаминные средства блокируют рецепторы тканей, чувствительные к гистамину. Высвобождение свободного гистамина под влиянием противогистаминных средств практически не изменяется. Синтез гистамина они не нарушают.

Гистаминовые рецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к противогистаминным веществам разного химического строения, что свидетельствует о различиях в их морфофункциональной организации. Выделяют следующие основные подтипы рецепторов, с которыми взаимодействует гистамин: H₁- и H₂-рецепторы¹.

Стимуляция гистамином H₁-рецепторов вызывает сокращение гладких мышц кишечника, бронхов, матки. Гистаминовые H₂-рецепторы участвуют в регуляции секреторной активности желез желудка, деятельности сердца, липидного обмена. Рецепторы обоих типов, чувствительные к гистамину, обнаружены в сосудах и в ЦНС.

В этом разделе представлены блокаторы гистаминовых H₁рецепторов, применяемые при аллергических состояниях. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов в настоящее время используются только для снижения секреторной активности желез желудка (см. главу 14.2).

Противогистаминные средства, блокирующие H₁-рецепторы, устраняют или уменьшают следующие эффекты гистамина: повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки; понижения артериального давления (частично); увеличение проницаемости капилляров с развитием отека; гиперемии и зуда при интрадермальном введении гистамина или при освобождении эндогенного гистамина в коже. Эти вещества не влияют на стимуляцию гистамином секреции желез желудка.

К наиболее распространенным препаратам этой группы относятся димедрол (Dimedrolum), супрастин(Suprastin), фенкарол (Phencarolum), диазолин (Diazolinum), лоратадин (Loratadine) и др.

Помимо специфического антагонизма с гистамином и противоаллергической активности, блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов имеют и ряд других свойств. Так, димедрол и супрастин оказывают угнетающее влияние на ЦНС. Это проявляется седативным и снотворным эффектами.

Фенкарол и лоратадин оказывают незначительное седативное действие.

¹ Открыты гистаминовые H₃- и H₄-рецепторы, но они изучены недостаточно хорошо.

Диазолин практически не влияет на ЦНС, чем существенно отличается от других препаратов (особенно от димедрола и супрастина).

Препараты данной группы применяют главным образом при различных аллергических поражениях кожи и слизистых оболочек - крапивнице, ангионевротическом отеке, сенной лихорадке, рините и конъюнктивите, при аллергических состояниях, связанных с приемом антибиотиков или других медикаментов. Они малоэффективны при бронхиальной астме и при анафилактическом шоке (в последнем случае препаратом выбора является адреналин).

Иногда используют снотворное и седативное действие блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов, угнетающих ЦНС (например, димедрол).

Препараты с седативными свойствами не рекомендуется принимать во время работы лицам таких профессий, которые требуют особенно большого внимания и быстрых реакций (работникам транспорта и т.п.). В данном случае целесообразно назначение диазолина, не влияющего на ЦНС. Возможно также использование фенкарола и лоратадина.

24.2. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Средства, стимулирующие (нормализующие) иммунные реакции, используют в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, злокачественных опухолей. В качестве иммуностимуляторов применяют биогенные вещества (препараты тимуса, интерферонов, интерлейкин-2) и синтетические соединения (например, левамизол).

Ряд препаратов тимуса оказывают иммуностимулирующее действие (тималин, тактивин и др.).

Тактивин (Tactivinum) нормализует количество и функцию Т-лимфоцитов (при иммунодефицитных состояниях), стимулирует продукцию цитокинов и в целом повышает напряженность клеточного иммунитета. Его применяют при иммунодефицитных состояниях (после лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при хронических гнойных и воспалительных процессах и т.д.), лимфогранулематозе, лимфолейкозе, рассеянном склерозе.

Интерфероны, относящиеся к группе цитокинов, оказывают противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действия. Выделяют α -, β - и γ -интерфероны. Регулирующее влияние на иммунитет наиболее выражено у γ -интерферона. Иммуотропное действие интерферонов проявляется в активации макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. Выпускают препараты естественного интерферона (Interferonum), получаемого из

донорской крови человека, а также рекомбинантные интерфероны. Их применяют при лечении ряда вирусных инфекций (например, гриппа, гепатита; см. главу 27), а также при некоторых опухолевых заболеваниях.

Кроме того, в качестве иммуностимуляторов иногда используют так называемые интерферогены, повышающие продукцию эндогенных интерферонов.

В качестве иммуностимуляторов назначают также некоторые интерлейкины, например рекомбинантный интерлейкин-2.

Одним из синтетических препаратов является левамизол (Levamisolum). Он обладает выраженной противоглистной активностью (см. главу 30), а также оказывает иммуностимулирующее действие. Основной эффект левамизола проявляется в нормализации клеточного иммунитета. Применяют при иммунодефицитных состояниях, некоторых хронических инфекциях, ревматоидном артрите, ряде опухолей.

Контрольные вопросы по темам «Противовоспалительные средства» и «Средства, влияющие на иммунные процессы»

(отметить правильные ответы)

I. Противовоспалительные средства стероидной структуры:

1. Гидрокортизон.
2. Преднизолон.
3. Бутадион.
4. Дексаметазон.
5. Синафлан.
6. Флуметазон.
7. Индометацин.
8. Триамцинолон.

II. Эффекты стероидных противовоспалительных средств:

1. Противовоспалительный.
2. Иммуностимулирующий.
3. Иммунодепрессивный.

III. Возможный механизм противовоспалительного действия стероидных средств:

1. Угнетение синтеза простагландинов путем ингибирования фосфолипазы A_2 .
2. Угнетение синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы.

IV. Противовоспалительные средства нестероидной структуры:

1. Бутадион.
2. Кислота ацетилсалициловая.
3. Преднизолон.
4. Целекоксиб.
5. Дексаметазон.
6. Индометацин.
7. Ибупрофен.

8. Гидрокортизон.

9. Диклофенак-натрий.

V. *Эффекты нестероидных противовоспалительных средств:*

1. Противовоспалительный.

2. Жаропонижающий.

3. Противогистаминный.

4. Анальгетический.

5. Иммунодепрессивный.

VI. *Противовоспалительное действие нестероидных средств связано:*

1. С угнетением синтеза простагландинов путем ингибирования фосфолипазы A₂.

2. С угнетением синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы.

VII. *При применении нестероидных противовоспалительных средств возможны осложнения:*

1. Изъязвление слизистой оболочки желудка.

2. Желудочно-кишечные кровотечения.

3. Остеопороз.

4. Гипергликемия.

VIII. *Избирательно ингибирует циклооксигеназу-2:*

1. Кислота ацетилсалициловая.

2. Ибупрофен.

3. Целекоксиб.

4. Диклофенак-натрий.

IX. *Для лечения реакций гиперчувствительности немедленного типа (зуд, крапивница) применяют:*

1. Адреналин.

2. Кромолин-натрий.

3. Димедрол.

4. Диазолин.

5. Фенкарол.

6. Супрастин.

X. *При анафилактическом шоке применяют:*

1. Адреналин.

2. Димедрол.

3. Кромолин-натрий.

XI. *Для лечения реакций гиперчувствительности замедленного типа применяют:*

1. Противогистаминные средства.

2. α-, β-Адреномиметики.

3. Глюкокортикоиды.

4. Иммунодепрессанты.

XII. *С воздействием гистамина на H₁-рецепторы связаны:*

1. Расширение сосудов.

2. Спазм бронхов.

3. Повышение проницаемости капилляров.

4. Усиление желудочной секреции.

XIII. *Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов:*

1. Димедрол.

2. Диазолин.

3. Лоратадин.

4. Супрастин.

5. Фенкарол.

6. Ранитидин.

XIV. *Противогистаминные средства, блокирующие H₁-рецепторы, применяют при:*

1. Аллергических реакциях немедленного типа (зуд, крапивница).
2. Гиперацидном гастрите.
3. Язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
4. Коллагенозах.

XV. Вызывают снотворный эффект:

1. Димедрол.
2. Фенкарол.
3. Диазолин.
4. Супрастин.

Правильные ответы:

I (1, 2, 4, 5, 6, 8).

II (1, 3).

III (1).

IV (1, 2, 4, 6, 7, 9).

V (1, 2, 4).

VI (2).

VII (1, 2).

VIII (3).

IX (3, 4, 5, 6).

X (1).

XI (3, 4).

XII (1, 2, 3).

XIII (1, 2, 3, 4, 5).

XIV (1).

XV (1, 4).

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, обладающие противомикробными свойствами, подразделяют на две группы.

Первая группа включает препараты неизбирательного противомикробного действия. Они губительно влияют на большинство микроорганизмов. К ним относятся антисептики и дезинфицирующие вещества.

Антисептики обычно используют для обеззараживания покровных тканей (кожа, слизистые оболочки), раневых поверхностей.

Дезинфицирующие средства служат для обеззараживания медицинских инструментов, аппаратуры, помещений, посуды, выделений больных. Они применяются, как правило, в бактерицидных концентрациях для предупреждения распространения инфекций.

Провести резкую границу между антисептиками и дезинфицирующими средствами не всегда возможно, так как многие вещества в зависимости от концентрации используют и как антисептики, и как дезинфицирующие средства.

Вторая группа включает противомикробные средства более избирательного действия - химиотерапевтические средства. Они воздействуют на определенные виды возбудителей заболеваний в организме человека. В отличие от антисептиков и дезинфицирующих веществ, химиотерапевтические средства преимущественно действуют на микроорганизмы и значительно менее токсичны для пациента, т.е. обладают большой терапевтической широтой.

ГЛАВА 25

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Значение антисептиков и дезинфицирующих средств очень велико. Их используют при лечении инфицированных ран, поражений микроорганизмами кожных покровов и слизистых оболочек, для обработки воды и пищи, для обеззараживания медицинских инструментов, белья и т.д.

Антисептики и дезинфицирующие средства должны отвечать ряду требований. Они должны губительно влиять на большинство микроорганизмов, обладать высокой антимикробной активностью, малым латентным периодом действия и относительно низкой токсичностью.

Антисептики не должны оказывать местного неблагоприятного (например, раздражающего) действия на ткани, минимально всасываться с места их нанесения. Дезинфицирующие вещества не должны повреждать обрабатываемые предметы (изменять цвет, вызывать коррозию металлов и др.).

Механизм действия разных антисептиков и дезинфицирующих веществ неодинаков и может быть связан с денатурацией белка, с нарушением проницаемости плазматической мембраны, с ингибированием ферментов, важных для жизнедеятельности микроорганизмов.

Антисептики и дезинфицирующие средства могут быть представлены следующими группами:

1. *Детергенты*: церигель, роккал.

2. *Производные нитрофурана*: фурацилин.

3. *Фенол и его производные*: фенол чистый, деготь березовый.

4. *Красители*:

бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат.

5. *Галогенсодержащие соединения*: хлоргексидин, хлорамин Б, раствор йода спиртовой.

6. *Соединения металлов*:

ртути дихлорид, серебра нитрат, меди сульфат, цинка окись, цинка сульфат.

7. *Окислители*:

раствор перекиси водорода, калия перманганат.

8. *Альдегиды и спирты*:

раствор формальдегида, спирт этиловый.

9. *Кислоты и щелочи*:

кислота борная, раствор аммиака.

Детергенты, или катионные мыла, обладают моющими и антисептическими свойствами, влияют на многие бактерии и грибы. К ним относятся церигель (*Cerigelum*), роккал (*Roccal*). Детергенты применяют для обработки рук хирурга, стерилизации инструментов, аппаратуры. В обычных концентрациях детергенты не вызывают раздражения тканей.

Производное нитрофурана - фурацилин (*Furacilinum*) имеет широкий спектр действия (грамположительные и грамотрицательные бактерии, простейшие). Его применяют главным образом наружно для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания полостей.

Группа фенола и его производных включает многие хорошо известные антисептики. Фенол (*Phenolum purum*) действует в основном на вегетативные формы бактерий и грибы. Его растворы используют для дезинфекции инструментов, предметов обихода. Следует учитывать, что фенол токсичен и легко всасывается с кожи и слизистых оболочек. Фенол и его производные входят в состав дегтя березового (*Pix liquida Betulae*), который оказывает антимикробное, кератолитическое и раздражающее действие. Деготь березовый применяют при лечении ряда кожных заболеваний и чесотки.

Деготь березовый входит в состав линимента бальзамического по А.В. Вишневскому (мазь Вишневского; *Linimentum balsamicum Vishnevsky*), используемого при лечении ран, а

также мази Вилькинсона (*Unguentum Wilkinsoni*), назначаемой при чесотке и грибковых поражениях кожи.

Чувствительность микроорганизмов к *красителям* неодинаковая. Особенно чувствительны к красителям грамположительные кокки. Бриллиантовый зеленый (*Viride nitens*) - высокоактивный и отно-

сительно быстро действующий антисептик. Применяется наружно в основном при гнойных поражениях кожи. Метиленовый синий (*Methylenum coeruleum*) уступает по активности бриллиантовому зеленому. Его применяют обычно наружно, а также внутривенно при отравлении цианидами, нитритами, сероводородом. Активность этакридина лактата (*Aethacridini lactas*) достаточно высокая, но действие развивается медленно. Его применяют наружно и для промывания инфицированных полостей.

Галогенсодержащие антисептики представлены препаратами, содержащими хлор и йод. Одним из препаратов, отщепляющих хлор, является хлорамин Б (*Chloraminum B*). Его применяют для обеззараживания выделений больных (например, при брюшном тифе, холере, туберкулезе и др.), предметов обихода, неметаллического инструментария, а также для обработки рук и инфицированных раневых поверхностей.

Хлорсодержащий антисептик хлоргексидин (*Chlorhexidinum*) обладает антибактериальным и фунгицидным свойствами. Его используют для обработки рук хирурга, операционного поля, ран, для промывания мочевого пузыря, а также для стерилизации инструментов.

В качестве антисептика широко используют раствор йода спиртовой (*Solutio Iodi spirituosa*) для обработки операционного поля, рук хирурга, смазывания гнойничков и т.п. Йод входит в состав раствора Люголя (*Solutio Lugoli*), применяемого для смазывания слизистой оболочки глотки и гортани при воспалительных процессах.

Многие антисептики являются *соединениями (солями) металлов*.

Действуя на кожу и слизистые оболочки, соли металлов в зависимости от ряда факторов (главным образом от концентрации) оказывают вяжущее, раздражающее, прижигающее (некротизирующее) действия.

Ртутный дихлорид (*Hydrargyri dichloridum*) применяют для обработки помещений, предметов ухода за больными и т.д. Следует учитывать, что ртутный дихлорид очень токсичен. Прочие препараты ртути менее токсичны и их можно применять как антисептики: ртутный амидохлорид (*Hydrargyri amidochloridum*) при пиодермиях, ртутный окись желтую (*Hydrargyri oxydum flavum*) в глазной практике.

Из препаратов серебра используют серебра нитрат (*Argentum nitras*), протаргол (*Protargolum*) и колларгол (*Collargolum*). Они оказывают антимикробное, вяжущее и противовоспалительное действие. Их применяют в офтальмологии (при конъюнктивитах, бленнорее), для орошения ран, промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. В высоких концентрациях серебра нитрат при-

меняют наружно как прижигающее средство при эрозиях, язвах, а также при трахоме.

В качестве антисептиков и вяжущих средств в офтальмологии используют также меди сульфат (*Cupri sulfas*), цинка сульфат (*Zinci sulfas*).

Окислители - перекись водорода и калия перманганат оказывают антисептическое и дезодорирующее действие, основанное на освобождении кислорода. При нанесении на ткани раствора перекиси водорода (*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*) она расщепляется с выделением молекулярного кислорода. Однако антимикробная активность молекулярного кислорода незначительна. Большее значение имеет механическое очищение ран, язв, полостей, что связано с образованием пены. Кроме того, перекись водорода способствует остановке кровотечений.

Калия перманганат (*Kalii permanganas*) отщепляет атомарный кислород, антисептическое действие которого выражено больше, чем молекулярного. В зависимости от концентрации препарат оказывает вяжущее, раздражающее и прижигающее действие. Его применяют в растворах для полосканий, спринцеваний, орошения ран, обработки ожоговых поверхностей, промывания желудка в случаях отравления морфином, фосфором и др.

К антисептикам относятся также некоторые соединения из *группы альдегидов и спиртов*. Раствор формальдегида (Solutio Formaldehydi, формалин) обладает сильными противомикробными и дезодорирующими свойствами. Его применяют в основном в качестве дезинфицирующего средства. Оказывает выраженное раздражающее действие.

Выраженными противомикробными свойствами обладает спирт этиловый (Spiritus aethylicus). Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Противомикробная активность спирта этилового повышается с увеличением его концентрации. Однако для обеззараживания кожи лучше пользоваться 70% спиртом этиловым, который проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 95%.

В качестве антисептиков можно использовать ряд *кислот и щелочей*. Например, для промывания слизистых оболочек, для полоскания полости рта иногда назначают раствор кислоты борной (Acidum boricum).

Раствор аммиака (Solutio Ammonii caustici, нашатырный спирт) применяют для обработки рук хирурга. Кроме того, его можно использовать ингаляционно для рефлекторной (с рецепторов верхних дыхательных путей) стимуляции центра дыхания.

Контрольные вопросы по теме «Антисептические и дезинфицирующие средства»
(отметить правильные ответы)

I. *Средство из группы детергентов:*

1. Фурацилин.
2. Бриллиантовый зеленый.
3. Раствор йода спиртовой.
4. Церигель.
5. Спирт этиловый.

II. *Средство из группы красителей:*

1. Бриллиантовый зеленый.
2. Раствор перекиси водорода.
3. Фурацилин.
4. Кислота борная.

III. *Фурацилин относится к группе:*

1. Детергентов.
2. Красителей.
3. Окислителей.
4. Галогенсодержащих соединений.
5. Производных нитрофурана.

IV. *Галогенсодержащие соединения:*

1. Бриллиантовый зеленый.
2. Хлорамин Б.
3. Раствор йода спиртовой.
4. Фурацилин.
5. Калия перманганат.

V. *Отщеплением кислорода (атомарного или молекулярного) объясняется действие:*

1. Спирта этилового.
2. Раствора перекиси водорода.
3. Калия перманганата.
4. Фенола.
5. Фурацилина.

Правильные ответы:

I (4).

II (1).

III (5).

IV (2, 3).

V (2, 3).

ГЛАВА 26

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антибактериальным химиотерапевтическим средствам свойственны:

1) избирательность действия в отношении определенных видов возбудителей, т.е. вещества имеют определенный спектр антимикробного действия;

2) относительно низкая токсичность для человека и животных.

Чаще всего эти средства используют при системных инфекциях, при которых необходимо резорбтивное действие (вводят энтерально и парентерально). Химиотерапевтические средства назначают и местно, но в данном случае их всасывание должно быть минимальным. Последнее важно для получения наиболее выраженного и стойкого противомикробного эффекта и уменьшения побочных влияний. С целью локального действия препараты наносят на слизистые оболочки или кожные покровы, а также назначают внутрь для воздействия на возбудителей кишечных инфекций (вещества, которые не всасываются в желудочно-кишечном тракте).

Применение антибактериальных химиотерапевтических средств имеет свои особенности. Для успешного лечения прежде всего важно установить возбудитель заболевания и определить его чувствительность к тем препаратам, которые предлагается использовать в качестве химиотерапевтических средств. Если возбудитель заболевания известен, подбирают препараты с соответствующим спектром антибактериального действия. При неизвестном возбудителе назначают вещества с широким спектром действия или комбинацию двух препаратов, суммарный спектр которых включает вероятных возбудителей.

Лечение необходимо начинать как можно раньше. В начале заболевания микробных тел меньше и они находятся в состоянии энергичного роста и размножения, поэтому наиболее чувствительны к действию химиотерапевтических средств.

Дозы препаратов должны быть достаточными для того, чтобы обеспечить бактериостатические или бактерицидные концентрации в биологических жидкостях и тканях. В начале лечения иногда дают ударную дозу, превышающую последующие.

Очень важна оптимальная продолжительность лечения. Следует учитывать, что клиническое улучшение (снижение температуры и др.) не является основанием для прекращения приема препарата. Если лечение прекратить раньше, чем нужно, может быть рецидив.

При некоторых инфекционных заболеваниях приходится прибегать к повторным курсам лечения.

Важно правильно выбрать путь введения веществ, поскольку некоторые из них неполно всасываются в желудочно-кишечном тракте, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и т.д.

Нередко назначают одновременно 2-3 антибактериальных средства. Однако комбинированное применение таких препаратов должно быть достаточно обоснованным, так как при неправильном сочетании возможен не только антагонизм веществ в отношении антибактериальной активности, но и суммирование их токсических эффектов. Наиболее показано сочетание препаратов при хронических инфекциях (например, при туберкулезе) для предупреждения развития устойчивости бактерий к химиотерапевтическим средствам.

К антибактериальным химиотерапевтическим средствам относятся:

- *антибиотики;*
- *сульфаниламидные препараты;*
- *производные хинолона;*
- *синтетические антибактериальные средства разного химического строения;*
- *противосифилитические средства;*
- *противотуберкулезные средства.*

26.1. АНТИБИОТИКИ

Антибиотики¹ - это химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы.

Существуют антибиотики антибактериального, противогрибкового и противоопухолевого действия.

В настоящем разделе рассмотрены антибиотики, влияющие преимущественно на бактерии. Они представлены следующими группами:

1. *Антибиотики, имеющие в структуре β-лактамное кольцо (β-лактамы антибиотики):* пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

2. *Макролиды (эритромицин и др.) и азалиды (азитромицин) - антибиотики, структура которых включает макроциклическое кольцо.*

3. *Тетрациклины - антибиотики, структурной основой которых являются четыре шестичленных цикла:*

тетрациклин и др.

4. *Левомецетин.*

5. *Аминогликозиды - антибиотики, содержащие в молекуле аминсахара (стрептомицин, гентамицин и др.).*

6. *Антибиотики разных химических групп (полимиксин, клиндамицин, ванкомицин).*

По спектру антимикробного действия антибиотики различаются довольно существенно. Одни влияют преимущественно на грамположительные бактерии, другие - в основном на грамотрицательные бактерии, ряд антибиотиков обладает широким спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии и ряд других возбудителей инфекций (табл. 26.1; рис. 26.1).

Таблица 26.1. Основной механизм и характер антимикробного действия антибиотиков

Спектр действия	Антибиотики	Основной механизм антимикробного действия	Преимущественный характер антимикробного действия
Преимущественно грамположительные бактерии	Препараты бензилпенициллина	Угнетение синтеза клеточной стенки	Бактерицидный
	Оксациллин	То же	То же
	Гликопептиды	—»—	—»—
	Макролиды и азалиды	Угнетение синтеза белка	Бактериостатический
	Линкозамиды	То же	—»—

¹ От греч. anti - против, bios - жизнь.

Окончание табл. 26.1

Грамотрица- тельные бак- терии	Полимиксины	Нарушение про- ницаемости цитоплазматиче- ской мембраны	Бактерицидный
	Монобактамы	Нарушение син- теза клеточной стенки	То же
Антибиотики широкого спектра дей- ствия	Тетрациклины	Угнетение син- теза белка	Бактериоста- тический
	Левомецетин	То же	То же
	Аминогликозиды	—»—	Бактерицидный
	Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия	Угнетение син- теза клеточной стенки	То же
	Цефалоспорины	То же	—»—
Карбапенемы	—»—	—»—	
Рифампицин	Угнетение син- теза РНК	*	

* В зависимости от концентрации вызывает бектериостатический или бактерицидный эффект.

Антибиотики либо подавляют размножение (бактериостатический эффект) микроорганизмов, либо вызывают их гибель (бактерицидный эффект).

Известны различные механизмы антимикробного действия антибиотиков (рис. 26.2):

В процессе использования антибиотиков и микроорганизмов к ним может развиваться устойчивость. Вероятность развития устойчивости уменьшается, если дозы и длительность введения антибиотиков оптимальны, а также при рациональной комбинации антибиотиков. Если к основным антибиотикам возникла устойчивость, их следует заменить другими, «резервными», антибиотиками. Резервные антибиотики по одному или по ряду свойств уступают основным антибиотикам (обладают меньшей активностью либо дают более выраженные побочные эффекты; их отмечает большая токсичность или быстрое развитие резистентности микроорганизмов к ним). Их назначают лишь при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

Хотя действуют антибиотики избирательно, они оказывают и ряд неблагоприятных влияний на макроорганизм. Так, антибиотики нередко вызывают реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (сывороточная болезнь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, контактные дерматиты и др.).

Патогенные кокки	Стафилококки Стрептококки Пневмококки Менингококки Гонококки	Э Р И Т Р О М И Ц И Н	П О Л И М И К С И Н Ы	Т Е Т Р А Ц И К Л И
Коринебактерии	Возбудитель дифтерии			
Патогенные анаэробы (кловстридии)	Возбудитель газовой гангрены Возбудитель столбняка			
Бациллы	Возбудитель сибирской язвы			
Трепонема, боррелии	Возбудитель сифилиса Возбудитель возвратного тифа			
Риккетсии	Возбудитель сыпного тифа			
Капсульные бактерии (клебсиеллы)	Возбудитель катаральной пневмонии	П О Л И М И К С И Н Ы	Т Е Т Р А Ц И К Л И	
Бруцеллы, пастереллы	Возбудитель бруцеллеза Возбудитель чумы Возбудитель туляремии			
Семейство кишечных бактерий	Кишечная палочка Возбудители брюшного тифа и паратифов (сальмонеллы) Возбудитель дизентерии (шигеллы)			
Гемофильные бактерии, бордетеллы	Палочка инфлюэнцы Возбудитель мягкого шанкра Возбудитель коклюша			
	Синегнойная палочка			
Хламидии	Возбудитель орнитоза Возбудитель трахомы Возбудитель венерического лимфогранулемы			Н Ы
Вибрионы	Холерный вибрион			

Рис. 26.1. Примеры антибиотиков с разными спектрами антибактериального действия

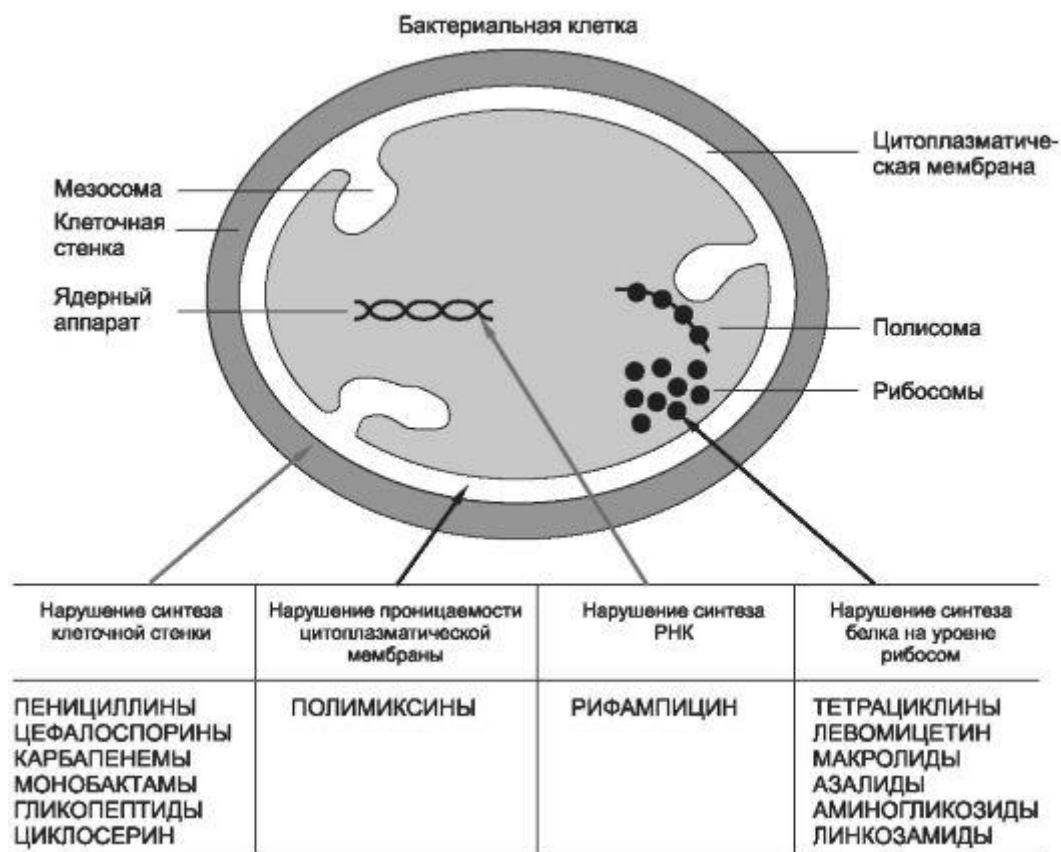


Рис. 26.2. Основные механизмы антимикробного действия ряда антибиотиков

Кроме того, антибиотики могут оказывать побочное действие неаллергической природы. Результатом прямого раздражающего действия антибиотиков являются диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), болезненность в месте внутримышечного введения препарата, развитие флебитов и тромбофлебитов при внутривенных инъекциях антибиотиков. Возможны также неблагоприятные явления со стороны печени, почек, кроветворения, слуха, вестибулярного аппарата и др. (табл. 26.2).

При использовании многих антибиотиков развивается суперинфекция (дисбактериоз), которая связана с подавлением антибиотиками части сапрофитной флоры, например желудочно-кишечного тракта. Это может благоприятствовать размножению других микроорганизмов, нечувствительных к данному антибиотику (дрожжеподобных грибов, протей, синегнойной палочки, стафилококков). Наиболее часто суперинфекция возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия.

Часть III. Частная фармакология

Таблица 26.2. Возможные неблагоприятные влияния антибиотиков

Антибиотики	Аллергические реакции	Неблагоприятные влияния неаллергической природы					Суперинфекция (дисбактериоз)
		местно-раздражающее действие	угнетение функции печени	угнетение функции почек	угнетение кроветворения	ототоксичность ¹	
Пенициллины	+	+					+
Цефалоспорины	+	+		+ ²			+
Макролиды	+	+					+
Аминогликозиды	+	+		+		+	+
Тетрациклины	+	+	+				+
Левомецетин	+	+			+		+
Полимиксины	±	+		+			+

¹ Угнетение функции VIII пары черепных нервов.

² Отмечается у некоторых цефалоспоринов первого поколения (например, цефалоридина).

26.1.1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Группа пенициллинов представлена множеством препаратов. Часть из них являются продуцентами определенных штаммов плесневых грибов (*Penicillium*). Это так

называемые *биосинтетические пенициллины*. Кроме того, создан ряд *полусинтетических пенициллинов*. На различиях в путях получения, а также на ряде других признаков основывается классификация пенициллинов. *Биосинтетические пенициллины*

(действуют преимущественно на грамположительную флору; неустойчивы к пенициллиназе)

1. Непродолжительного действия: бензилпенициллина натриевая соль; бензилпенициллина калиевая соль.

2. Продолжительного действия: бензилпенициллина новокаиновая соль; бициллин-1; бициллин-5.

Существует несколько разновидностей природных пенициллинов, образуемых плесневыми грибами. В практической медицине наибольшее распространение получил бензилпенициллин, выпускаемый в виде солей. Бензилпенициллин обладает высокой антибактериальной активностью. Действует преимущественно на грамположительные бактерии (рис. 26.3). К нему чувствительны грамположительные кокки (стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу, стрептококки, пневмококки), грамотрицательные кокки (менингококки, гонококки), коринебактерии дифтерии, возбудители сибирской язвы, газовой гангрены и столбняка (клостридии), трепонема (в том числе бледная трепонема), актиномицеты.

Все соли бензилпенициллина разрушаются пенициллиназой - ферментом, который вырабатывается микроорганизмами и относится к β -лактамазам. Пенициллиназа разрушает (гидролизует) только неустойчивые к ней пенициллины, не влияя на другие β -лактамы антибиотики, например цефалоспорины. Кроме того, все соли бензилпенициллина разрушаются в кислой среде желудка, поэтому их вводят парентерально.

Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли (Benzylpenicillinum natrium; Benzylpenicillinum kalium) действуют относительно кратковременно (3-4 ч). Этим объясняется необходимость частых инъекций препаратов, что существенно осложняет их применение. В связи с этим возникла идея создания длительно действующих препаратов бензилпенициллина.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН	ОКСАЦИЛЛИН	Стафилококки, продуцирующие пеницилиназу	АМПИЦИЛЛИН	ЦЕФАЛОТИН
		Стафилококки, не продуцирующие пеницилиназу		
		Стрептококки		
		Пневмококки		
		Менингококки		
		Гонококки		
		Клостридии		
		Сибиреязвенная палочка		
		Дифтерийная палочка		
		Трепонема и боррелии		
Кишечная палочка				
Шигеллы				
Сальмонеллы				
Клебсиеллы				
Proteus mirabilis				

Рис. 26.3. Основной спектр действия некоторых пенициллинов и цефалоспоринов

Длительно действующие препараты - бензилпенициллина новокаиновая соль (*Benzylpenicillinum novocainum*), бициллин-1 (*Bicillinum-1*) и бициллин-5 (*Bicillinum-5*). Они медленно всасываются из места введения - депо в мышечной ткани. Это позволяет дольше поддерживать необходимые концентрации антибиотиков в крови. Так, инъекции новокаиновой соли бензилпенициллина делают 2-3 раза в сутки, бициллина-1 - 1 раз в 7-14 дней, бициллина-5 - 1 раз в месяц.

Таблица 26.3. Сравнительная оценка ряда пенициллинов

Препарат	Устойчивость в кислой среде желудка	Устойчивость к пенициллиназе (β-лактамазе)	Преимущественный спектр антимикробного действия	
			грамположительные микроорганизмы	грамотрицательные микроорганизмы
Бензилпенициллин	—	—	+	
Оксациллин	+	+	+	
Ампициллин	+	—	+	+
Карбенициллин	—	—	+	+ ¹
Азлоциллин	—	—	+	+ ¹

¹ Активен в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и разных видов протей как индолположительных (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*), так и индолотрицательных (*P. mirabilis*).

Полусинтетические пенициллины

1. Полусинтетические пенициллины, сходные по спектру действия с бензилпенициллином, устойчивые к пенициллиназе.

К пенициллиназе устойчива оксациллина натриевая соль (Oxacillinumnatrium). По спектру антимикробного действия оксациллин близок к бензилпенициллину. Однако, в отличие от последнего, оксациллин активен в отношении стафилококков, продуцирующих пенициллиназу. У оксациллина устойчивость к пенициллиназе сочетается со стойкостью в кислой среде, поэтому его можно назначать не только парентерально, но и внутрь (табл. 26.3).

2. Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, неустойчивые к пенициллиназе.

Эта группа включает ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин.

Ампициллин (Ampicillinum) обладает широким спектром действия. Влияет не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы: сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы протей, кишечную палочку, палочку Фридлендера, палочку инфлюэнцы. Неактивен в отношении синегнойной палочки. Разрушается пенициллиназой и поэтому неэффективен в отношении пенициллиназообразующих стафилококков. Ампициллин кислотоустойчив.

Амоксициллин (Amoxicillin) по активности и спектру действия аналогичен ампициллину. Назначают только внутрь.

В отношении синегнойной палочки активны полусинтетические пенициллины широкого спектра действия - карбенициллин, азлоциллин. Оба препарата разрушаются пенициллиназой.

Карбенициллина динатриевая соль (Carbenicillinum-dinatricum) по спектру антимикробного действия сходен с ампициллином. Отличается от него тем, что активно действует на все виды протей и синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*). В кислой среде желудка разрушается, поэтому его вводят внутримышечно и внутривенно.

Азлоциллин (Azlocillin) более активен в отношении синегнойной палочки, чем карбенициллин.

Поскольку все полусинтетические пенициллины широкого спектра действия разрушаются пенициллиназой (β-лактамазой), их целесообразно применять в сочетании с ингибиторами β-лактамазы -клавулановой кислотой, сульбактамом. Созданы и комбинированные препараты, выпускаемые заводским путем.

Оксациллин является препаратом выбора при инфицировании стафилококками, продуцирующими пенициллиназу, т.е. устойчивыми к бензилпенициллину. Ампициллин, обладающий широким спектром действия, представляет наибольший интерес для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами или смешанной флорой. Его назначают внутрь при инфекциях мочевых, желчных, дыхательных путей, желудочно-

кишечного тракта, в случаях гнойной хирургической инфекции. Амоксициллин имеет аналогичные показания к применению.

Карбенициллин, азлоциллин особенно показаны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой (при пиелонефрите, пневмонии, септицемии, перитоните и др.).

Побочное и токсическое действие пенициллинов Токсичность пенициллинов низкая, широта терапевтического действия большая. Основные побочные эффекты (табл. 26.2) относятся к аллергическим реакциям и наблюдаются у значительного числа больных (1-10%)¹. Они связаны с образованием в организме антител. Выраженность аллергических реакций может быть различной. В ряде случаев аллергические реакции ограничиваются кожными высыпаниями, дерматитом, лихорадкой. Более тяжелые формы сопровождаются отеком слизистых оболочек, артритом, артралгией, поражением почек, эритродермией и другими нарушениями. Тяжелую и быстро развивающуюся аллергическую реакцию, иногда со смертельным исходом, представляет анафилактический шок² (падает артериальное давление, возможны бронхоспазм, боли в области живота, отек мозга, потеря сознания и др.).

¹ Аллергические реакции на препараты пенициллина возникают также у применяющего их медицинского персонала и у лиц, занятых в их производстве и расфасовке.

² Наступает обычно в течение 20 мин после инъекции препаратов пенициллина.

Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов пенициллина, а также во введении глюкокортикоидов (оказывают выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие), противогистаминных средств (устраняют эффекты гистамина, играющего важную роль в развитии аллергических реакций) и ряда других средств. При анафилактическом шоке внутривенно вводят α, β -адреномиметики (повышают артериальное давление, устраняют бронхоспазм) - адреналина гидрохлорид (препарат выбора) или эфедрин гидрохлорид. Кроме того, используют гидрокортизон, димедрол, кальция хлорид.

Прием кислотоустойчивых пенициллинов (особенно широкого спектра действия, например ампициллина) внутрь может стать причиной дисбактериоза (чаще всего кандидамикоза).

26.1.2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

По строению цефалоспорины, так же как и пенициллины, являются β -лактамными антибиотиками. Цефалоспорины действуют бактерицидно.

Цефалоспорины относятся к антибиотикам широкого спектра действия. Они устойчивы к пенициллиназе, но многие из них разрушаются β -лактамазами - цефалоспориназами, продуцируемыми некоторыми грамотрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка, энтеробактерии).

Условно выделяют 4 поколения цефалоспоринов. В основу этого деления положены различия в спектре действия, который расширяется от 1-го поколения к 4-му. В настоящее время создано несколько десятков цефалоспоринов. В качестве примеров можно привести следующие препараты.

Цефалоспорины 1-го поколения:

- для парентерального введения - цефалотин (Cefalotin);

- для приема внутрь - цефалексин (Cefalexinum). *Цефалоспорины 2-го поколения:*

- для парентерального введения - цефамандол (Cefamandole);

- для приема внутрь - цефаклор (Cefaclor). *Цефалоспорины 3-го поколения:*

- для парентерального введения - цефотаксим (Cefotaxim), цефтазидим (Ceftazidime);

- для приема внутрь - цефиксим (Cefixime). *Цефалоспорины 4-го поколения:*

- для парентерального введения - цефепим (Cefepime).

Цефалоспорины применяют при заболеваниях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (например, при инфекциях мочевых путей), при инфицировании грамположительными бактериями в случае неэффективности или непереносимости пенициллинов. При катаральной пневмонии (возбудитель: палочка Фридлендера - *Klebsiella pneumoniae*) цефалоспорины особенно эффективны. При инфекциях, связанных с синегнойной

палочкой, назначают цефтазидим и другие цефалоспорины, активные в отношении этого возбудителя.

Ряд препаратов эффективен при инфицировании бактероидами¹ (*Bacteroides fragilis*).

Цефалоспорины вызывают аллергические реакции у значительного процента больных. Возможна перекрестная сенсибилизация с пенициллинами.

26.1.3. ПРОЧИЕ АНТИБИОТИКИ, ИМЕЮЩИЕ В СТРУКТУРЕ β -ЛАКТАМНОЕ КОЛЬЦО

Карбапенемы

К этой группе относится имипенем (Imipenem) - высокоактивный антибиотик с широким спектром действия. Эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных бактерий. Оказывает бактерицидное действие. Устойчив к β -лактамазам, но разрушается дегидропептидазой-I проксимальных почечных канальцев. Для устранения этого недостатка имипенема был синтезирован ингибитор дегидропептидазы-I, получивший название циластатин. В настоящее время имипенем применяют в сочетании с циластатином. Один из таких комбинированных препаратов получил название примаксин.

Меропенем (Meropenem) не разрушается дегидропептидазой-I и поэтому не требует сочетания с циластатином. *Монобактамы*

Представителем этой группы является азтреонам (Aztreonam). Действует бактерицидно на грамотрицательную флору. Применяют при инфекциях мочевых путей, дыхательных путей, кожи и др.

¹ Бактероиды относятся к грамотрицательным неспорообразующим анаэробным бактериям. Представляют собой полиморфные палочки. Входят в состав микрофлоры здоровых людей. При определенных условиях могут вызывать воспалительные процессы разной локализации (основные возбудители - *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*).

26.1.4. МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

Антибиотики этой группы содержат макроциклическое кольцо в основе молекулы. Представителями макролидов являются, в частности, эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин, а азалидов - азитромицин.

Эритромицин (Erythromycinum) действует на грамположительные и грамотрицательные кокки, коринебактерии дифтерии, трепонемы. В спектр его действия входят также риккетсии, хламидии, микоплазмы, легионеллы (см. рис. 26.1). Таким образом, по влиянию на различные микроорганизмы эритромицин напоминает бензилпенициллин, но спектр действия эритромицина несколько шире.

В желудочно-кишечном тракте всасывается неполно, но в достаточной мере, чтобы в крови и тканях создались бактериостатические концентрации. Препарат легко проникает в различные ткани, в том числе через плаценту. Длительность действия 4-6 ч.

Применение эритромицина ограничено, так как к нему быстро развивается устойчивость микроорганизмов. Его относят к антибиотикам резерва и используют тогда, когда пенициллины и другие антибиотики оказываются неэффективными.

В последние годы в медицинскую практику внедрен ряд полусинтетических макролидов - кларитромицин и др. По механизму действия и спектру антимикробного действия они аналогичны эритромицину, хотя существуют определенные отличия, в частности в выраженности эффекта в отношении некоторых микроорганизмов. Полусинтетические макролиды отличаются от эритромицина также более длительным действием и более полным всасыванием в желудочно-кишечном тракте.

Кларитромицин (Clarithromycin) в 2-4 раза активнее эритромицина в отношении стафилококков и стрептококков. Эффективен также в отношении *Helicobacter pylori*.

Азалиды химически несколько отличаются от макролидов, но по основным свойствам сходны с макролидами. Одним из препаратов этой группы является азитромицин (Azithromycin), который в 2-4 раза менее активен в отношении стафилококков и стрептококков, чем эритромицин, но превосходит последний по влиянию на *Haemophilus influenzae*, а также на грамотрицательные кокки.

Макролиды и азалиды эффективны и в отношении облигатных внутриклеточных микроорганизмов - хламидий, микоплазм и легионелл, которые могут быть возбудителями так называемых атипичных пневмоний.

26.1.5. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклинами называют группу антибиотиков, структурную основу которых составляют 4 шестичленные цикла. Биосинтетическим путем получают окситетрациклина дигидрат (*Oxytetracyclini dihydraz*), тетрациклин (*Tetracyclinum*). К числу полусинтетических тетрациклинов относятся метациклина гидрохлорид (*Metacyclini hydrochloridum*), доксициклина гидрохлорид (*Doxycycline hydrochloridum*).

Тетрациклины обладают широким спектром действия (см. рис. 26.1). Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков; возбудителей бациллярной дизентерии, брюшного тифа; патогенных трепонем; возбудителей особо опасных инфекций - чумы, туляремии, бруцеллеза, холеры; риккетсий; хламидий, некоторых простейших.

Тетрациклины оказывают бактериостатическое действие.

Тетрациклины всасываются в желудке и тонкой кишке, хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе через плацентарный. Небольшие количества тетрациклинов очень долго обнаруживаются в печени и костях.

Тетрациклины имеют широкие показания к применению. Они эффективны при риккетсиозах, сыпном тифе, пневмонии, вызванной микоплазмами, при инфицировании хламидиями (пневмонии, пситтакозе, трахоме и др.), при гонорее, сифилисе, возвратном тифе, бруцеллезе, туляремии, холере, при бациллярной и амёбной дизентерии, при кокковой инфекции, лептоспирозах и др. Назначают чаще всего внутрь. Кроме того, их растворимые соли вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно, в полости тела). Местно тетрациклины применяют в мазях при заболеваниях глаз (особенно при трахоме).

Тетрациклины могут вызывать аллергические реакции (реже, чем пенициллины и цефалоспорины). При этом поражаются кожные покровы, возможна легкая лихорадка и др. (см. табл. 26.2).

Характерное осложнение при лечении тетрациклинами - суперинфекция. Как антибиотики широкого спектра действия тетрациклины подавляют сапрофитную флору желудочно-кишечного тракта и благоприятствуют развитию кандидамикоза, суперинфекции стафилококками, протеем, синегнойной палочкой.

Для предупреждения и лечения кандидамикоза тетрациклины сочетают с противогрибковым антибиотиком нистатином. Для подавления суперинфекции стафилококками, протеем или синегнойной палочкой используют противомикробные средства с соответствующим спектром действия.

26.1.6. ЛЕВОМИЦЕТИН

Левомецетин (*Levomycesinum*) обладает широким спектром действия и влияет на грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе на семейство кишечных бактерий, палочки инфлюэнцы, возбудители бруцеллеза, туляремии и др., а также на риккетсии и хламидии. Действует бактериостатически.

В связи с серьезным неблагоприятным влиянием на кроветворение левомецетин, как правило, относят к антибиотикам резерва и применяют только в отдельных случаях при неэффективности других антибиотиков (табл. 26.4). Основные показания к его назначению - брюшной тиф, пищевые токсикоинфекции (сальмонеллезы) и риккетсиозы. Левомецетин обычно назначают внутрь.

В связи с тем, что он может вызывать выраженное угнетение кроветворения (в тяжелых случаях с апластической анемией), его применение требует регулярного контроля картины крови.

При применении левомецетина может развиваться суперинфекция (например, кандидамикоз, инфекция стафилококками, протеем).

26.1.7. ГРУППА АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Основными представителями этой группы антибиотиков являются стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин, амикацин (см. также главу 26.6).

Аминогликозиды вызывают бактерицидный эффект.

В медицинской практике часто применяют стрептомицина сульфат (*Streptomycini sulfas*). Стрептомицин имеет широкий спектр антимикробного действия. Наиболее важно его угнетающее влияние на микобактерии туберкулеза, возбудители туляремии, чумы. Кроме того, он губительно действует на патогенные кокки, некоторые штаммы протей, синегнойную палочку, бруцеллы и другие грамотрицательные и грамположительные бактерии. К стрептомицину относительно быстро развивается привыкание.

В желудочно-кишечном тракте препарат всасывается плохо.

Стрептомицина сульфат применяют главным образом при лечении туберкулеза. Кроме того, его используют при лечении туляремии, чумы, бруцеллеза, инфекций мочевых путей, органов дыхания и других заболеваний.

Наиболее серьезным побочным эффектом стрептомицина является ототоксическое действие - поражение VIII пары черепных нервов (вестибулярные нарушения и снижение слуха). Стрептомицин оказывает нефротоксическое и раздражающее действие (его инъекции болезненны) (см. табл. 26.2).

Таблица 26.4. Некоторые показания к применению основных и резервных антибиотиков

Инфекция	Основные антибиотики	Резервные антибиотики
Стафилококковые (возбудители, чувствительные к бензилпенициллину)	Бензилпенициллин	Цефалоспорины, макролиды, ванкомицин, карбапенемы
Стафилококковые (возбудители, устойчивые к бензилпенициллину)	Оксациллин, ванкомицин	Цефалоспорины, макролиды
Стрептококковые	Бензилпенициллин, ампициллин, аминогликозиды	Цефалоспорины, макролиды, тетрациклины
Пневмококковые	Бензилпенициллин, ампициллин, макролиды	Цефалоспорины, ванкомицин
Энтерококковые	Ампициллин, бензилпенициллин+гентамицин	Аминогликозиды, ванкомицин
Гонорея	Амоксициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефтриаксон	Цефалоспорины
Менингококковые	Бензилпенициллин, ампициллин	Левомецетин, цефалоспорины
Газовая гангрена	Бензилпенициллин	Тетрациклины, левомецетин, цефалоспорины, клиндамицин
Столбняк	Бензилпенициллин	Тетрациклины, цефалоспорины, клиндамицин
Дифтерия	Макролиды, бензилпенициллин	Клиндамицин, амоксициллин
Инфекции, вызываемые протеей:		
<i>P. mirabilis</i>	Ампициллин, цефалоспорины	Левомецетин, гентамицин
<i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. morganii</i>	Канамицин, гентамицин, амикацин, карбенициллин	Левомецетин, цефалоспорины, имипенем
Инфекции, вызываемые кишечной палочкой	Ампициллин, цефалоспорины 3-го поколения, аминогликозиды	Тикарциллин, азлоциллин, ципрофлоксацин ¹

Окончание табл. 26.4

Брюшной тиф	Ципрофлоксацин ¹	Левомецетин, ампициллин, тетрациклин
Бактериальная дизентерия	Ципрофлоксацин ¹	Ампициллин, левомецетин, тетрациклин
Бруцеллез	Тетрациклины (+стрептомицин)	Рифамицин, левомецетин, стрептомицин
Туляремия	Тетрациклины	Левомецетин, аминогликозиды
Инфекции, вызываемые синегнойной палочкой	Аминогликозиды, карбенициллин, азлоциллин	Азтреонам, имипенем, цефтазидим
Холера	Тетрациклины	Левомецетин, ципрофлоксацин ¹
Чума	Стрептомицин+тетрациклины	Тетрациклины, левомецетин, аминогликозиды
Риккетсиозы	Тетрациклины	Левомецетин
Сифилис	Бензилпенициллин	Макролиды, тетрациклины

¹ Синтетический антибактериальный препарат из группы фторхинолонов (см. главу 26.3).

Неомицина сульфат (*Neomycin sulfate*) также обладает широким спектром действия. Высокоактивен в отношении синегнойной палочки.

При приеме внутрь препарат всасывается плохо, поэтому его действие при таком пути введения ограничивается в основном желудочно-кишечным трактом. Неомицин используют для лечения энтеритов, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, а также для подготовки больных к операции на желудочнокишечном тракте.

Неомицин нередко применяют местно при лечении инфицированных ран, ряда кожных заболеваний (пиодермии и др.), заболеваний глаз (например, конъюнктивитов) и т.д.

Парентерально неомицин не используют в связи с его высокой нефро- и ототоксичностью.

Гентамицина сульфат (*Gentamycini sulfas*) также обладает широким спектром действия. Наибольший практический интерес имеет его активность в отношении синегнойной палочки, протей, кишечной палочки, а также стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину. В желудочно-кишечном тракте всасывается недостаточно полно, поэтому для системного действия гентамицин назначают внутримышечно.

Гентамицин применяют главным образом для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями. Особенно показан при инфекции мочевых путей (пиелонефрите, цистите), сепсисе, при раневой инфекции, ожогах.

Гентамицин менее токсичен, чем неомицин. Однако основные неблагоприятные эффекты, типичные для аминогликозидов (ототоксическое и нефротоксическое действие), наблюдаются и при использовании гентамицина.

Одним из наиболее эффективных аминогликозидов является амикацина сульфат (*Amikacin sulfate*).

26.1.8. АНТИБИОТИКИ ИЗ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

Из группы *полимиксинов* в нашей стране применяют полимиксина М сульфат (*Polymuxini M sulfas*). Действует на грамотрицательные бактерии: синегнойную палочку, семейство кишечных бактерий (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы), бруцеллы, пастереллы, палочку инфлюэнцы. Действует бактерицидно.

Полимиксина М сульфат назначают внутрь (в кишечнике накапливаются высокие концентрации препарата, так как в желудочнокишечном тракте он всасывается плохо) и местно. Парентерально его не применяют, так как при таком введении он вызывает тяжелые

нейро- и нефротоксические нарушения. Препарат назначают внутрь при энтероколитах, вызванных синегнойной палочкой, кишечной палочкой, шигеллами, а также для санации кишечника перед операциями. Местно полимиксина М сульфат эффективен при лечении гнойных процессов, вызванных чувствительными к нему возбудителями (главным образом грамотрицательными микроорганизмами, включая синегнойную палочку).

К группе *линкозамидов* относится клиндамицин (*Clindamycin*). Обычно действует бактериостатически. Активен главным образом в отношении анаэробов (*Bacteroides fragilis* и др.), стрептококков и стафилококков. Применяется в основном при инфекциях, вызванных анаэробами.

Наиболее опасный побочный эффект - псевдомембранозный колит (диарея со слизистыми и кровянистыми выделениями, боли в области живота, лихорадка). Это одно из проявлений дисбактериоза.

Основным препаратом группы *гликопептидов* является ванкомицин (*Vancomycin*). Действует бактерицидно. Высокоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов: кокков (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки), коринебактерий. Применяют при инфекциях, вызванных резистентными к пенициллинам грамположительными кокками и энтерококками, при псевдомембранозном колите (вызванном *Clostridium difficile*).

Обладает ототоксичностью, нефротоксичностью, может вызывать флебиты.

Контрольные вопросы по теме «Антибиотики»

(отметить правильные ответы)

I. *Нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов и действуют бактерицидно:*

1. β-Лактамные антибиотики.
2. Тетрациклины.
3. Аминогликозиды.
4. Макролиды.
5. Цефалоспорины.

II. *Бензилпенициллин:*

1. Имеет широкий спектр действия.

2. Действует преимущественно на грамположительную флору.
3. Устойчив к пенициллиназе.
4. Неустойчив в кислой среде желудка.
5. Оказывает ототоксическое действие.
6. Часто вызывает аллергические реакции.

III. *Оксациллин:*

1. Имеет широкий спектр действия.
2. Устойчив к пенициллиназе.
3. Устойчив в кислой среде желудка.
4. Назначается внутрь и вводится парентерально.

IV. *Ампициллин:*

1. Действует преимущественно на грамположительную флору.
2. Имеет широкий спектр действия.
3. Активен в отношении синегнойной палочки.
4. Активен в отношении стафилококков, продуцирующих пенициллиназу.

V. *Полусинтетические пенициллины карбенициллин и азлоциллин:*

1. Имеют широкий спектр действия, включающий синегнойную палочку.
2. Устойчивы к пенициллиназе.
3. Неустойчивы к пенициллиназе.
4. Оказывают нефротоксическое действие.

VI. *Цефалоспорины:*

1. Относятся к β -лактамам антибиотикам.
2. Имеют широкий спектр действия.
3. Действуют преимущественно на грамположительную флору.
4. Нередко вызывают аллергические реакции.

VII. *Макролиды:*

1. Действуют преимущественно на грамположительную флору.
2. Спектр действия включает возбудителей «атипичных» пневмоний (хламидии, микоплазмы, легионеллы).
3. Спектр действия включает микобактерии туберкулеза.
4. Угнетают функцию VIII пары черепных нервов.

VIII. *Тетрациклины:*

1. Действуют преимущественно на грамположительную флору.
2. Имеют широкий спектр действия.
3. Спектр действия включает возбудителей особо опасных инфекций (чумы, туляремии, бруцеллеза, холеры).
4. Спектр действия включает возбудителей туберкулеза.
5. Могут вызывать дисбактериоз.

IX. *Побочное действие левомецетина:*

1. Угнетение функции почек.
2. Угнетение функции VIII пары черепных нервов.
3. Угнетение кроветворения.
4. Угнетение функции печени.

X. *Стрептомицин:*

1. Действует только на грамотрицательную флору.
2. Имеет широкий спектр действия.
3. Спектр действия включает возбудителей туберкулеза.
4. Обладает нефро- и ототоксичностью.
5. Угнетает кроветворение.

XI. *Полимиксины:*

1. Обладают широким спектром действия.
2. Действуют на грамотрицательную флору (включая синегнойную палочку).

3. Применяют внутрь и местно.

4. Вводят парентерально.

Правильные ответы:

I (1, 5).

II (2, 4, 6).

III (2, 3, 4).

IV (2).

V (1, 3).

VI (1, 2, 4).

VII (1, 2).

VIII (2, 3, 5).

IX (3).

X (2, 3, 4).

XI (2, 3).

26.2. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сульфаниламиды являются синтетическими противомикробными средствами широкого спектра действия. Представлены они следующими группами:

Препараты, применяемые для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте)

А. Средней продолжительности действия: сульфадимезин, уросульфан.

Б. Длительного действия: сульфадиметоксин.

В. Сверхдлительного действия: сульфален.

Препараты, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте): фталазол, сульгин. *Препараты для местного применения:* сульфацил-натрий.

Спектр действия сульфаниламидов широкий. Он включает ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий (кокки, кишечная палочка, шигеллы, холерный вибрион, клостридии), хламидии, актиномицеты, а также некоторые простейшие.

Сульфаниламиды действуют на микробную клетку бактериостатически.

Сульфаниламиды, применяемые для резорбтивного действия, быстро и полно всасываются в желудочно-кишечном тракте. Распределяются по всем тканям, проходят через гематоэнцефалический барьер, плаценту. Сульфаниламиды и их метаболиты выделяются главным образом почками. Некоторые метаболиты хуже растворимы, чем исходные сульфаниламиды, и могут быть причиной образования кристаллов в моче (кристаллурии).

Сульфаниламиды, предназначенные для резорбтивного действия, различаются преимущественно по длительности антибактериального эффекта. *Препараты средней продолжительности действия* хорошо всасываются и относительно быстро выделяются. Для поддержания бактериостатических концентраций их назначают через каждые 4-6 ч. К ним относятся, в частности, сульфадимезин (Sulfadimezinum), уросульфан (Urosulfanum). Последний выделяется почками преимущественно в неизмененном виде.

Препарат длительного действия сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum) хорошо всасывается в желудочно-кишечном

тракте, но медленно выделяется. Сульфадиметоксин назначают 1-2 раза в сутки.

Препарат сверхдлительного действия сульфален (Sulfalenum), в бактериостатических концентрациях задерживается в организме до 1 нед.

По противомикробной эффективности сульфаниламиды значительно уступают антибиотикам. Кроме того, они вызывают немало побочных эффектов, поэтому сфера их применения довольно ограничена. Их назначают главным образом при непереносимости антибиотиков или развитии устойчивости к ним. Сульфаниламиды для резорбтивного действия применяют при кокковых инфекциях, особенно при менингококковом менингите, заболеваниях органов дыхания, при инфекции желчных и мочевых путей и др. Для лечения инфекций мочевых путей (при пиелонефрите, пиелите, цистите) особенно показан уросульфан.

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника, плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, и в кишечнике создаются высокие концентрации препаратов. Наиболее часто используют фталазол(Phthalazolium) и сульгин (Sulginum), которые применяют при лечении кишечных инфекций - бациллярной дизентерии, энтероколитов, колитов, для профилактики кишечной инфекции в послеоперационном периоде.

Сульфаниламиды для местного применения используют для лечения и профилактики инфекций глаз, при раневой инфекции. В глазной практике чаще применяют растворимый в воде сульфацил-натрий (Sulfacilum-natrium). Он показан для лечения и профилактики гонорейного поражения глаз у новорожденных и взрослых, при конъюнктивитах, блефаритах¹, язвах роговицы и др.

Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

Препарат этой группы бактрим (Bactrimum) содержит триметоприм и сульфаметоксазол. Подобная комбинация, которая действует сразу на двух этапах синтеза предшественников нуклеиновых кислот, имеет более высокую антимикробную активность; эффект становится бактерицидным.

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте.

26.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Производные хинолона относятся к синтетическим антибактериальным средствам. Одним из первых препаратов этой группы, получивших практическое применение, была кислота налидиксовая

¹ Воспаление краев век (от греч. blepharon - веко).

(Acidum nalidixicum). Спектр ее действия включает грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, протей, шигеллы, сальмонеллы и др.), но она не действует на синегнойную палочку. Основное применение - инфекции мочевых путей.

В последние годы большое внимание привлекли *фторхинолоны* - производные хинолона, содержащие атомы фтора. Синтезировано много таких препаратов - цiproфлоксацин (Ciprofloxacin), норфлоксацин(Norfloxacin), моксифлоксацин (Moxifloxacin), офлоксацин (Ofloxacin) и др. По сравнению с кислотой налидиксовой они обладают более высокой активностью и широким спектром действия, включающим грамотрицательные (в том числе синегнойную палочку) и грамположительные бактерии.

Фторхинолоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и проникают в большинство тканей. Препараты назначают внутрь при различных инфекциях мочевых и дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, сепсисе.

Устойчивость микроорганизмов к фторхинолонам развивается относительно медленно.

26.4. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

К противомикробным средствам относится также нитроксилин (Nitroxolinum), обладающий широким спектром антибактериального действия. Применяют его при инфекциях мочевых путей.

Фуразолидон (Furazolidonum) применяют при кишечных инфекциях (бациллярной дизентерии, паратифе, токсикоинфекциях), а также при лямблиозе и трихомонадном кольпите¹. При кишечных инфекциях и лямблиозе его назначают внутрь, а при трихомонадных кольпитах - местно. Для лечения инфекций мочевых путей эффективен фурадонин (Furadoninum).

¹ Воспаление слизистой оболочки влагалища (от греч. colpōs - влагалище).

Контрольные вопросы по темам «Сульфаниламидные средства», «Производные хинолона» (отметить правильные ответы)

I. Сульфаниламиды, хорошо всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте, имеющие среднюю продолжительность действия:

1. Сульфадимезин.
2. Сульфадиметоксин.
3. Сульфален.

4. Уросульфан.

5. Фталазол.

II. Плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте:

1. Уросульфан.

2. Сульфален.

3. Сульфадиметоксин.

4. Фталазол.

5. Сульфадимезин.

6. Сульгин.

III. Сульфаниламидный препарат, применяемый для резорбтивного действия, выводится почками преимущественно в неизменном виде:

1. Сульфадимезин.

2. Сульфадиметоксин.

3. Уросульфан.

4. Сульфален.

IV. Спектр действия сульфаниламидов:

1. Преимущественно грамположительная флора.

2. Преимущественно грамотрицательная флора.

3. Широкий спектр противомикробного действия.

V. Комбинированные препараты, содержащие сульфаниламиды и триметоприм, оказывают:

1. Бактериостатическое действие.

2. Бактерицидное действие.

VI. Противомикробные средства из группы фторхинолонов:

1. Офлоксацин.

2. Ципрофлоксацин.

3. Нитроксилин.

4. Фуразолидон.

5. Кислота налидиксовая.

6. Моксифлоксацин.

VII. Фторхинолоны:

1. Обладают широким спектром действия.

2. Хорошо проникают через биологические барьеры.

3. Вводят только парентерально.

4. Обуславливают медленное развитие устойчивости микроорганизмов к ним.

Правильные ответы:

I (1, 4).

II (4, 6).

III (3).

IV (3).

V (2).

VI (1, 2, 6).

VII (1, 2, 4).

26.5. ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Основное место в лечении сифилиса занимают препараты бензилпенициллина. Для этой цели используют препараты как короткого (бензилпенициллина натриевую или калиевую соль), так и длительного действия (новокаиновую соль бензилпенициллина, бициллина). Бензилпенициллин оказывает быстрое и выраженное трепонецидное действие. Развитие устойчивости к нему бледной трепонемы не отмечено. Препараты бензилпенициллина эффективны на всех стадиях сифилиса. Препараты назначают курсами, длительность которых определяется формой и стадией заболевания.

При непереносимости бензилпенициллина (например, в связи с аллергическими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать другие антибиотики - тетрациклины, а также эритромицин, азитромицин, цефтриаксон. Однако по эффективности они уступают препаратам бензилпенициллина.

Помимо антибиотиков, при лечении сифилиса применяют *препараты висмута*: бийохинол (Biiochinolum) и бисмоверол (Bismoverolum).

В отличие от антибиотиков препараты висмута влияют только на возбудителей сифилиса, действуют трепонемостатически. По активности они уступают бензилпенициллину, терапевтический эффект развивается значительно медленнее, чем у бензилпенициллина. Применяют при всех формах сифилиса.

В поздних стадиях сифилиса для ускорения рассасывания гумм назначают *соединения йода* (калия йодид).

Контрольные вопросы по теме «Противосифилитические средства»
(отметить правильные ответы)

I. Основные препараты для лечения сифилиса:

1. Тетрациклины.
2. Эритромицин.
3. Бийохинол.
4. Препараты бензилпенициллина.

II. Резервные антибиотики для лечения сифилиса:

1. Препараты бензилпенициллина.
2. Тетрациклины.
3. Эритромицин.
4. Азитромицин.

III. Противосифилитические средства из группы препаратов висмута:

1. Бензилпенициллина натриевая соль.
2. Бициллин-1.
3. Бисмоверол.
4. Цефтриаксон.
5. Бийохинол.

Правильные ответы:

I (4).

II (2, 3, 4).

III (3, 5).

26.6. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

В комплексе медикаментозной терапии туберкулеза основное место занимают химиотерапевтические средства. При лечении туберкулеза применяют антибиотики широкого спектра действия (в который входят микобактерии туберкулеза), а также синтетические средства. Последние действуют, как правило, только на микобактерии туберкулеза (отдельные соединения эффективны и в отношении микобактерий лепры).

Противотуберкулезные средства в основном оказывают бактериостатическое действие. Однако некоторые препараты в определенных концентрациях дают и бактерицидный эффект.

Обычно комбинируют 2-3 (нередко 4) противотуберкулезных средства. Это позволяет замедлить развитие резистентности возбудителя, а также начать лечение и получить терапевтический эффект до получения результатов определения чувствительности микобактерий к определенным препаратам. Длительность терапии туберкулеза 12-18 мес и более.

Предложена следующая классификация противотуберкулезных средств:

1-я группа - наиболее эффективные препараты: изониазид, рифампицин;

2-я группа - препараты средней эффективности: этамбутол, этионамид, стрептомицин, канамицин, циклосерин; 3-я группа - препараты с умеренной эффективностью: натрия парааминосалицилат (ПАСК).

26.6.1. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА 1-Й ГРУППЫ

Синтетические средства Изониазид (*Isoniazidum*) - обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Оказывает угнетающее влияние на возбудителя лепры (проказы). В зависимости от концентрации действует бактериостатически или бактерицидно. Устойчивость микобактерий туберкулеза к изониазиду развивается относительно медленно.

Изониазид используют при всех формах туберкулеза. Одним из основных отрицательных свойств изониазида является нейротоксичность. Антибиотики

Рифампицин (*Rifampicinum*) - полусинтетический антибиотик группы рифамицина. Оказывает выраженное действие на микобактерии

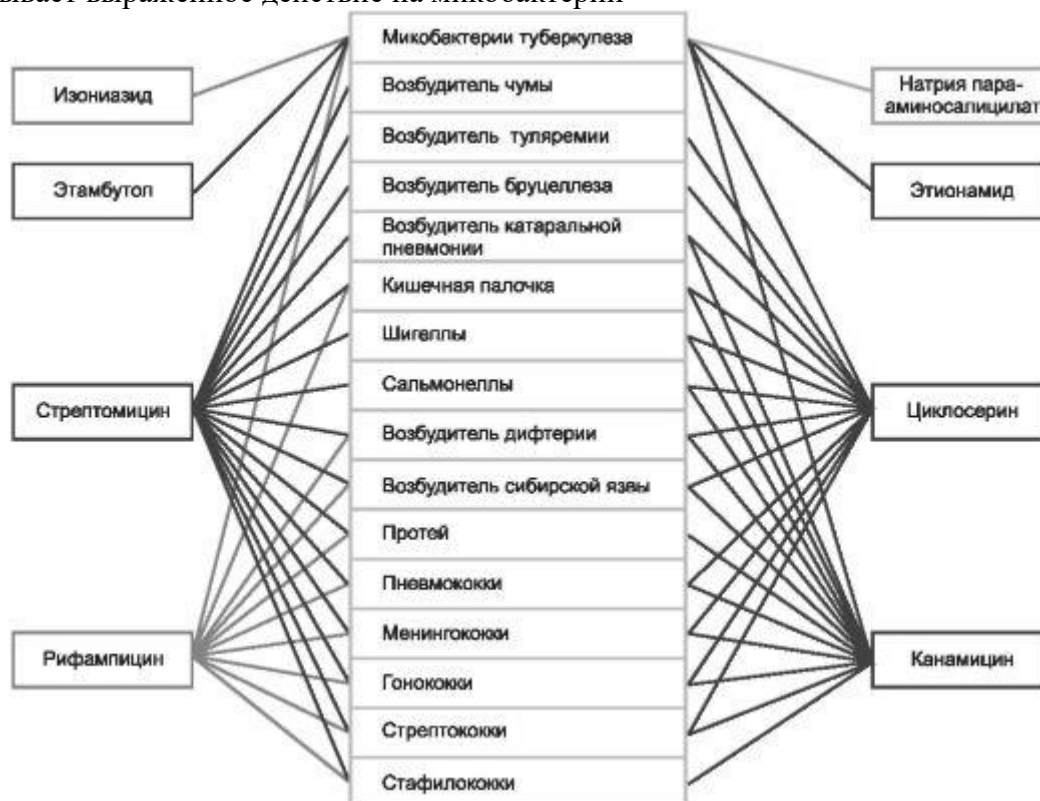


Рис. 26.4. Спектры действия противотуберкулезных средств туберкулеза и лепры, активен также в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (рис. 26.4).

В зависимости от концентрации дает бактериостатический или бактерицидный эффект.

Основное применение - лечение всех форм туберкулеза. Довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза к рифампицину (в связи с этим его целесообразно комбинировать с другими средствами).

26.6.2. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА 2-Й ГРУППЫ

Синтетические средства Высокую противотуберкулезную активность имеет этамбутол (*Ethambutolum*), влияющий только на микобактерии туберкулеза. Устойчивость микобактерий к этамбутолу развивается относительно медленно.

Этамбутол назначают при разных формах туберкулеза, обычно в сочетании с другими препаратами.

Спектр действия этионамида (*Ethionamid*) включает микобактерии туберкулеза и лепры. Устойчивость к нему микобактерий туберкулеза возникает быстро, поэтому его всегда применяют в сочетании с другими препаратами.

Антибиотики Стрептомицин см. главу 26.1.7.

Канамицин (*Kanamycinum*) относится к антибиотикам группы аминогликозидов. Подобно стрептомицину, обладает широким спектром действия, включающим микобактерии туберкулеза, многие грамположительные и грамотрицательные бактерии. Канамицин оказывает

как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Устойчивость бактерий к канамицину развивается довольно быстро.

Применяют при туберкулезе, а также при инфицировании другими микроорганизмами. Подобно другим аминогликозидам оказывает нефротоксическое и ототоксическое действие (нарушения слуха).

Циклосерин (Cycloserinum) - антибиотик широкого спектра действия. Более активен в отношении микобактерий туберкулеза (как вне-, так и внутриклеточных). Действует бактерицидно. Устойчивость микобактерий туберкулеза к циклосерину развивается относительно медленно.

Циклосерин показан при непереносимости или неэффективности прочих противотуберкулезных средств. Наилучший результат наблюдается при комбинированном применении циклосерина с другими препаратами 1-й или 2-й группы.

26.6.3. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА 3-Й ГРУППЫ

Натрия парааминосалицилат (ПАСК; *Natrii para-aminosalicylas*) оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза, обусловленное конкурентными взаимоотношениями с парааминобензойной кислотой, необходимой для роста и размножения микобактерий туберкулеза. На другие микроорганизмы не влияет. Активность ПАСК невысокая. Применяют только в комбинации с другими, более активными препаратами. Устойчивость микобактерий к ПАСК развивается медленно.

Назначают при всех формах туберкулеза.

Контрольные вопросы по теме «Противотуберкулезные средства»
(отметить правильные ответы)

I. *Противотуберкулезные средства 1-й группы:*

1. Стрептомицин.
2. Канамицин.
3. Рифампицин.
4. Изониазид.
5. ПАСК.
6. Этамбутол.

II. *Противотуберкулезные средства 2-й группы:*

1. Рифампицин.
2. Циклосерин.
3. Стрептомицин.
4. Канамицин.
5. Этамбутол.
6. ПАСК.

III. *Изониазид:*

1. Относится к противотуберкулезным средствам 1-й группы.
2. Действует только на возбудителей туберкулеза и проказы.
3. Имеет широкий спектр антимикробного действия.
4. Оказывает ототоксическое действие.
5. Оказывает нефротоксическое действие.

IV. *Рифампицин:*

1. Относится к противотуберкулезным средствам 1-й группы.
2. Является антибиотиком.
3. Действует только на микобактерии туберкулеза.
4. Имеет широкий спектр антимикробного действия.

V. *Ототоксическое действие оказывают:*

1. Рифампицин.
2. Циклосерин.
3. Стрептомицин.
4. Изониазид.

5. ПАСК.

6. Канамицин.

Правильные ответы:

I (3, 4).

II (2, 3, 4, 5).

III (1, 2, 5).

IV (1, 2, 4).

V (3, 6).

ГЛАВА 27 ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Создание противовирусных средств остается одной из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций. Это связано с тем, что РНК- и ДНК-содержащие вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. В процессе размножения вирусы в основном используют аппарат биосинтеза клеток макроорганизма, определенным образом модифицируя его. Крайне трудно находить избирательно действующие средства, которые поражали бы вирусы, не повреждая клетки хозяина. В этом отношении привлекают внимание некоторые аналоги нуклеозидов с относительно избирательным действием на вирусы. Такая возможность основана на том, что некоторые вирусы после проникновения в клетки индуцируют образование своих ферментов, которые могут отличаться по распознаванию субстрата по сравнению с аналогичными ферментами самой клетки.

В последние годы особенно большое внимание привлекли *противоретровирусные препараты*. Повышенный интерес к этой группе веществ связан с их применением при лечении синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), который вызывается специальным ретровирусом - вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Одним из таких препаратов стал зидовудин (Zidovudine).

Применение зидовудина следует начинать как можно раньше. Терапевтический эффект проявляется в основном в первые 6-8 мес лечения.

Зидовудин не излечивает, а лишь задерживает развитие заболевания. Следует учитывать, что развивается устойчивость ретровируса к нему.

Для лечения ВИЧ-инфекции предложены и другие препараты, например саквинавир (Saquinavir).

Значительным достижением стало создание избирательно действующих *противогерпетических средств*.

К числу высокоэффективных препаратов данной группы относится ацикловир (Acyclovir). Препарат назначают в основном при простом герпесе (herpes simplex), при поражении глаз, гениталий и герпетических поражениях другой локализации, иногда при опоясывающем лишае (herpes zoster), а также при цитомегаловирусной инфекции.

Видарабин (Vidarabin) применяется при герпетическом энцефалите (вводят внутривенно), при герпетическом кератоконъюнктивите.

Идоксуридин (Idoxuridine) применяют при герпетической инфекции глаз (кератитах).

При *цитомегаловирусной инфекции* используют ганцикловир (Ganciclovir). Применяется при цитомегаловирусном ретините.

Ряд препаратов используют в качестве *противогриппозных средств*. К ним относится мидантан (Midantanum; синоним амантадин). Основное применение - профилактика гриппа типа А. В качестве лечебного средства малоэффективен.

Аналогичные свойства имеет ремантадин (Remantadinum).

Арбидол (Arbidolum) применяют для профилактики и лечения гриппа, вызванного вирусами типа А и В, а также при острых респираторных заболеваниях. Помимо противовирусного действия, обладает интерфероногенной активностью, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.

Оксолин (Oxolinum) обладает умеренной эффективностью при аденовирусном¹ кератоконъюнктивите, герпетическом кератите, некоторых вирусных заболеваниях кожи (при пузырьковом простом лишае, опоясывающем лишае), ринитах вирусной этиологии, а также используется в профилактике гриппа.

Приведенные препараты относятся к синтетическим соединениям. Для противовирусной терапии применяют и биогенные вещества, особенно интерфероны.

Интерфероны используют для профилактики вирусных инфекций. Эти соединения вырабатываются клетками организма при воздействии на них вирусов и биологически активных веществ эндогенного и экзогенного происхождения. Интерфероны образуются в самом начале вирусной инфекции. Они повышают устойчивость клеток к

¹ Аденовирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам.

поражению вирусами. Имеют широкий спектр противовирусного действия (специфичность действия в отношении отдельных вирусов не обладают). Резистентности к интерферонам у вирусов не возникает. Через несколько недель после выздоровления интерфероны в крови не обнаруживаются.

Известны 3 основных типа интерферонов: α (лейкоцитарный; ИФН- α), β (фибробластный; ИФН- β) и γ («иммунный интерферон», продуцируемый в основном Т-лимфоцитами; ИФН- γ). В качестве противовирусных средств в основном используют препараты как естественных, так и рекомбинантных ИФН- α . Отмечена более или менее выраженная эффективность интерферонов при герпетических кератитах, герпетических поражениях кожи и половых органов, острых респираторных вирусных инфекциях, при опоясывающем лишае, при вирусном гепатите В и С, при СПИДе.

Помимо противовирусного действия, интерфероны обладают антиклеточной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью.

Образование интерферонов вызывают не только вирусы, но и многие бактерии, риккетсии, экстракты грибов и плесеней, а также различные химические соединения. Некоторые *интерфероногены* используют в медицинской практике. Так, при вирусных инфекциях глаз иногда применяют интерфероноген полудан(Poludanum).

К продуцентам интерферонов относится также амиксин (Amixinum). Кроме того, он обладает иммуностимулирующим действием. Используют его при вирусном гриппе, герпесе, цитомегаловирусной инфекции.

Контрольные вопросы по теме «Противовирусные средства»
(отметить правильные ответы)

I. *Препараты, применяемые для лечения СПИДа:*

1. Идоксуридин.
2. Ремантадин.
3. Зидовудин.
4. Ацикловир.
5. Саквинавир.

II. *Противогерпетические препараты:*

1. Ацикловир.
2. Видарабин.
3. Зидовудин.
4. Мидантан (амантадин).
5. Арбидол.

III. *Для профилактики гриппа типа А применяют:*

1. Ремантадин.
2. Ацикловир.
3. Идоксуридин.
4. Саквинавир.
5. Мидантан (амантадин).

IV. *Арбидол применяют для:*

1. Лечения СПИДа.
2. Лечения герпетической инфекции.
3. Профилактики и лечения гриппа типа А и В, ОРЗ.

Правильные ответы:

- I (3, 5).
- II (1, 2).
- III (1, 5).
- IV (3).

ГЛАВА 28 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Патогенные и условно-патогенные грибы вызывают заболевания (микозы¹), имеющие широкое распространение. В зависимости от возбудителя назначают препараты с соответствующим спектром противогрибкового действия. Кроме того, большое значение при выборе препаратов имеют особенности их фармакокинетики и токсичность.

I. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами

1. При системных или глубоких микозах:

антибиотики - амфотерицин В, микогептин;

синтетические соединения - миконазол, кетоконазол, итраконазол.

2. При эпидермомикозах (дерматомикозах):

антибиотики - гризеофульвин;

синтетические соединения - тербинафин, нитрофунгин, миконазол.

II. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами (например, при кандидамикозе)

Антибиотики - нистатин, амфотерицин В.

Синтетические соединения - клотримазол, миконазол.

При системных микозах (гистоплазмозе, криптококкозе, бластомикозе, кокцидиомикозе) одним из основных лечебных препаратов

¹ От греч. *mykes* - гриб.

является антибиотик амфотерицин В (*Amphotericinum B*). На бактерии, риккетсии и вирусы не влияет. Оказывает преимущественно фунгистатическое¹ действие, которое связано с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов и нарушением ее транспортных функций.

В желудочно-кишечном тракте всасывается плохо, поэтому его вводят внутривенно. Амфотерицин В обладает высокой токсичностью, кумулирует.

Близок к амфотерицину В по химической структуре и противогрибковому спектру антибиотик микогептин (*Mycogheptinum*).

Синтетические соединения, применяемые для лечения системных микозов, также нарушают функцию клеточной мембраны и угнетают репликацию грибов.

Миконазол (*Miconazole*) назначают внутривенно при кокцидиомикозе, криптококкозе, паракокцидиомикозе, бластомикозе, а также при диссеминированном кандидамикозе; местно применяют при поражениях слизистой оболочки влагалища *Candida*, при дерматомикозах. Хотя миконазол менее токсичен, чем амфотерицин В, побочные эффекты ограничивают его применение.

Кетоконазол (*Ketoconazole*) применяют при бластомикозе, гистоплазмозе, паракокцидиомикозе, онихомикозе, при поражении ряда слизистых оболочек *Candida*.

Итраконазол (*Itraconazole*) назначают при системных микозах, а также при дерматомикозах, кандидамикозе.

Препараты, применяемые для лечения дерматомикозов, включают антибиотик гризеофульвин и группу синтетических препаратов. Дерматомикозы вызывает большая группа патогенных грибов. Они поражают кожу, волосы и ногти. Грибковые инфекции ногтей - *онихомикозы* имеют особенно большое распространение. Их вызывают дерматофиты, а также

дрожжеподобные грибы и «недерматофитные» плесени. Наиболее эффективным считается системное лечение онихомикозов противогрибковыми средствами: тербинафином, итраконазолом, кетоконазолом, гризеофульвином. Кроме того, применяют и местное лечение онихомикозов.

Эффективный синтетический препарат тербинафин (Terbinafine) нарушает образование клеточной стенки грибов. Оказывает фунгицидное действие. Назначают внутрь. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинках. Применяют в основном при онихомикозах (при поражении ногтей). Эффективен также при других дерматомикозах (трихофитии, микроспории), при поражении кожи *Candida*, при отрубевидном лишае. Тербинафин применяют и наружно в виде крема.

¹ От лат. fungus - гриб.

Гризеофульвин (Griseofulvinum) продуцируется особым типом грибов. Фунгистатическое действие препарата, очевидно, связано с угнетением синтеза нуклеиновых кислот. При использовании гризеофульвина при лечении дерматомикозов устойчивости к нему не развивается. В желудочно-кишечном тракте препарат всасывается хорошо. Гризеофульвин накапливается в значительных количествах в клетках, формирующих кератин, поэтому образующийся роговой слой кожи, волосы и ногти приобретают устойчивость к грибам-дерматомицетам. Гризеофульвин медленно выводится из организма.

Препарат назначают внутрь для резорбтивного действия при дерматомикозах. В процессе лечения пораженные волосы целесообразно периодически сбривать, а пораженные ногти удалять, при поражении кожи отслаивают ее роговой слой. Рационально комбинировать лечение гризеофульвином с местным применением других противогрибковых средств.

Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют клотримазол (Clotrimazole), препараты ундециленовой кислоты, например мази «Цинкундан» (Unguentum «Zincundanum»), «Ундецин» (Unguentum «Undecinum»), нитрофунгин (Nitrofungin), препараты йода, а также упоминавшиеся ранее тербинафин, кетоконазол.

Для лечения кандидамикозов¹ особенно часто применяют антибиотик нистатин (Nistatinum). Фунгистатическое и фунгицидное действие нистатина связано с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов *Candida*.

При кандидамикозе желудочно-кишечного тракта нистатин назначают внутрь. В кишечнике он всасывается плохо. При септической форме нистатин эффективен при приеме внутрь лишь в очень высоких дозах. Нистатин применяют также местно.

Синтетический препарат клотримазол при кандидамикозе используют местно. Токсичность препарата высокая, поэтому вводить его другими путями не следует.

Контрольные вопросы по теме «Противогрибковые средства»
(отметить правильные ответы)

I. При системных микозах применяют:

1. Нитрофунгин.
2. Тербинафин.

¹ Кандидамикоз обычно вызывает *Candida albicans*. Чаще всего поражаются слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, бронхов, половых органов, а также кожа. Микоз может быть локальным или диссеминированным.

3. Амфотерицин В.
4. Миконазол.
5. Клотримазол.
6. Гризеофульвин.

II. При дерматомикозах применяют:

1. Амфотерицин В.
2. Нитрофунгин.
3. Тербинафин.
4. Гризеофульвин.

III. При кандидамикозах применяют:

1. Нистатин.
2. Клотримазол.
3. Гризеофульвин.

Правильные ответы:

- I (3, 4).
- II (2, 3, 4).
- III (1, 2).

ГЛАВА 29 ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Для лечения заболеваний, вызываемых патогенными простейшими, предложено значительное число противопротозойных препаратов. Основные представители этой группы химиотерапевтических средств включены в приводимую классификацию.

1. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии:
хингамин, примахин, хлоридин, хинин.
2. Средства, применяемые при лечении амебиаза:
метронидазол, эметина гидрохлорид, хиниофон, хингамин.
3. Средства, применяемые при лечении лямблиоза:
метронидазол, фуразолидон.
4. Средства, применяемые при лечении трихомоноза:
метронидазол, трихомонацид, фуразолидон.
5. Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза:
хлоридин, сульфаниламиды.
6. Средства, применяемые при лечении балантидиаза:
тетрациклины.
7. Средства, применяемые при лечении лейшманиозов:
солюсурьмин, натрия стибоглюконат.

29.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ

Во многих странах с жарким климатом малярия остается одним из наиболее частых заболеваний. Малярию вызывают плазмодии: трехдневную малярию - *Plasmodium vivax* и *P. ovale*, тропическую - *P. falciparum*, четырехдневную - *P. malariae*. Малярийный плазмодий имеет два цикла развития. Бесполой цикл (шизогония) проходит в организме человека, половой (спорогония) - в теле комара.

При укусе комаром в организм человека попадают спорозоиты, быстро внедряющиеся в клетки печени. Там они проходят цикл развития (это так называемые *преэритроцитарные* формы плазмодия) и затем делятся, превращаясь в тканевые мерозоиты. Мерозоиты, попадая в кровь, проникают в эритроциты, где осуществляется развитие *эритроцитарных* форм. В них созревает шизонт и претерпевает множественное деление (меруляция). Образующиеся при этом эритроцитарные мерозоиты выходят в кровь и вновь внедряются в эритроциты, повторяя цикл шизогонии. Разрушение эритроцитов и выход мерозоитов в кровь сопровождаются приступом лихорадки.

Из части эритроцитарных мерозоитов образуются мужские и женские половые клетки - *гамонты*. Их оплодотворение происходит только в теле комара. Половой цикл завершается образованием спорозоитов, которые при укусе со слюной комара попадают в кровь человека и дают начало новому бесполому циклу развития малярийного плазмодия.

При трехдневной и, возможно, четырехдневной малярии после окончания преэритроцитарного цикла часть тканевых мерозоитов вновь внедряется в клетки печени. Эти формы плазмодия получили название *параэритроцитарных*. Они обуславливают возобновление эритроцитарного цикла развития плазмодия и отдаленные рецидивы. При тропической малярии параэритроцитарные формы отсутствуют.

Противомалярийные средства различаются тропностью в отношении определенных форм развития плазмодия в организме человека (рис. 29.1). В связи с этим различают:

- 1) гематошизотропные средства (влияют на эритроцитарные шизонты);
- 2) гистошизотропные средства (влияют на тканевые шизонты);
 - а) влияющие на презэритроцитарные (первичные тканевые) формы;
 - б) влияющие на параэритроцитарные (вторичные тканевые) формы;
- 3) гамонтотропные средства (влияют на половые формы).

Направленность действия противомалярийных средств имеет большое значение для их эффективности в лечении и профилактике малярии.

29.1.1. ГЕМАТОШИЗОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Особенно широко применяется хингамин (Chingaminum). По действию на эритроцитарные формы плазмодиев превосходит все другие противомалярийные препараты. Хингамин оказывает также амебицидное действие. Кроме того, хингамин имеет иммунодепрессивные и противоаритмические свойства.

Хингамин применяют при всех видах малярии, а также при внекишечном амебиазе. Кроме того, он эффективен (очевидно, вследствие иммунодепрессивных свойств) при коллагенозах (например, при ревматизме и ревматоидном артрите).

Губительное действие на эритроцитарные шизонты оказывает алкалоид коры хинного дерева хинин (Chininum). Он обладает сравнительно низкой противомалярийной активностью. Большим преимуществом хинина является быстрое развитие эффекта. Однако ему свойственна значительная токсичность.

Хлоридин (Chloridinum) действует не только на эритроцитарные, но и на презэритроцитарные и половые формы плазмодиев малярии. Эффект развивается медленно и сохраняется долго. Хлоридин активен также в отношении токсоплазм.

29.1.2. ГИСТОШИЗОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Презэритроцитарные формы плазмодиев подавляет уже рассмотренный хлоридин (см. рис. 29.1).

На *параэритроцитарные формы плазмодиев* влияет примахин (Primachinum). Он действует также на половые формы плазмодиев (гамонтоцидное действие).

Используют в основном для предупреждения отдаленных рецидивов трехдневной малярии и предотвращения распространения малярии через переносчика (вследствие гамонтотропного действия).

29.1.3. ГАМОНТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты, влияющие на половые клетки, могут оказывать как гамонтоцидное (примахин), так и гамонтостатическое (хлоридин) действия. Под влиянием гамонтоцидных средств половые клетки

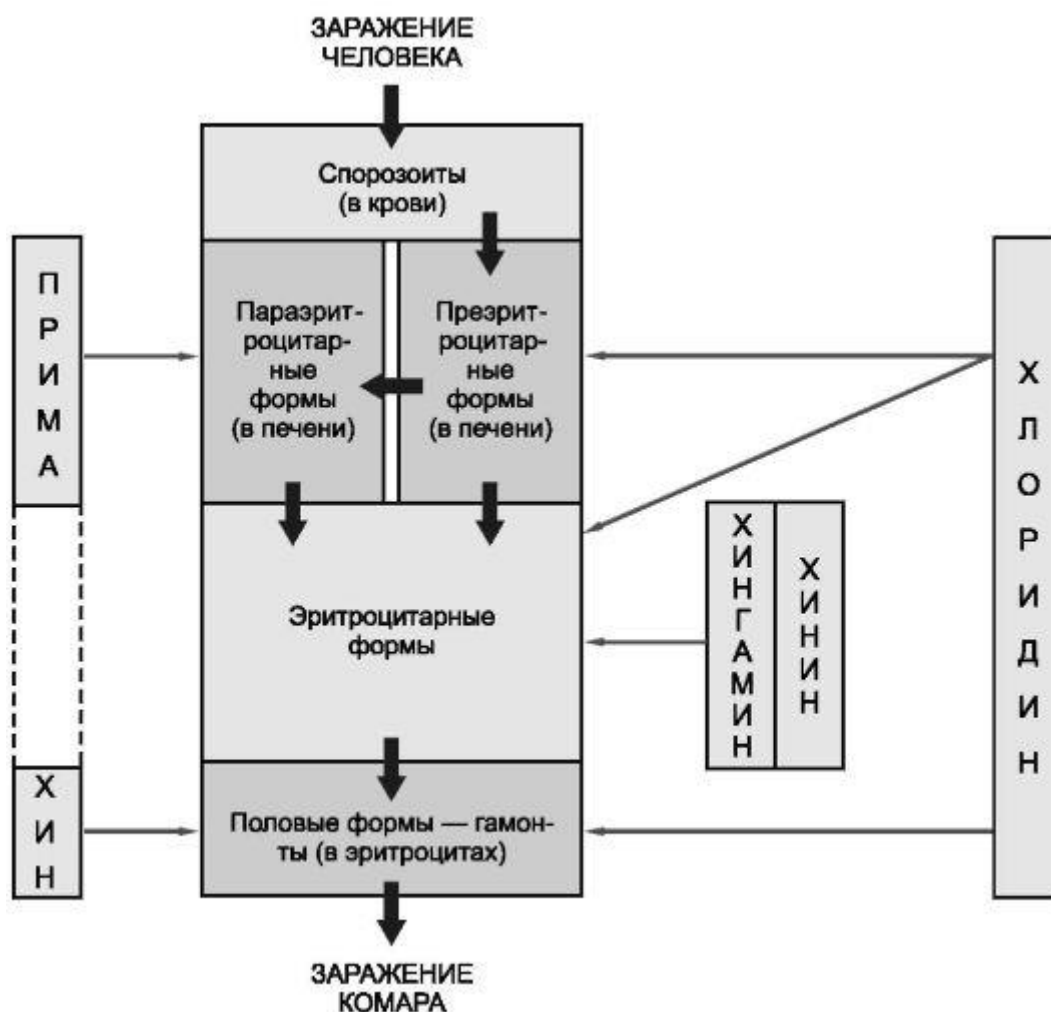


Рис. 29.1. Спектры действия противомаларийных средств
 плазмодиев гибнут в организме человека. Гамонтостатические средства лишь повреждают половые клетки, в результате чего нарушается процесс спорогонии (на разных стадиях).

29.1.4. ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ СРЕДСТВ

Противомаларийные средства применяют с целью профилактики и лечения малярии.

Личная химиопрофилактика имеет в виду предупреждение малярии у здорового человека при его пребывании в опасном по заболеваемости малярией районе. Идеальное средство должно было бы действовать на спорозоиты. Однако таких препаратов нет, поэтому используют вещества, влияющие на *преэритроцитарные* (первичные тканевые) формы (хлоридин). Кроме того, с целью личной химио-

профилактики используют гематошизотропные средства - хингамин и др., которые предупреждают приступы лихорадки.

Лечение малярии обычно проводят с помощью гематошизотропных веществ, влияющих на *эритроцитарные* формы плазмодиев (хингамин и др.).

Радикального излечения малярии одни гематошизотропные средства при трех- и четырехдневной малярии не обеспечивают, так как в связи с развитием параэритроцитарных форм возможны рецидивы заболевания. С целью профилактики отдаленных рецидивов (межсезонная, или предэпидемическая, химиопрофилактика) необходимо дополнительно назначать препараты, имеющие тропность к *параэритроцитарным* формам (примахин). Исключением является тропическая малярия, плазмодии которой, как уже отмечалось, не имеют в цикле развития параэритроцитарных форм.

Основная задача общественной химиопрофилактики (коллективная, эпидемическая химиопрофилактика) - предупреждение распространения малярии от больного человека. С этой

целью назначают средства, действующие на *половые* формы - гамонты (примахин, хлоридин). Под их влиянием в теле комара не образуются спорозоиты.

Таким образом, спектр противомаларийного действия препаратов в значительной степени определяет показания к их применению.

29.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМЕБИАЗА

Очень широко распространен в странах с жарким климатом амебиаз, возбудителем которого является *Entamoeba histolytica*. Амебиаз чаще всего поражает толстую кишку (амебная дизентерия). Амебы находятся как в просвете кишечника, так и в его стенке. Однако возможен и системный амебиаз с внекишечными очагами поражения. Распространяясь из кишечника по системе воротной вены, амебы могут вызывать гепатит и абсцессы печени. Возможны абсцессы легких и других органов.

В зависимости от локализации возбудителя амебиоза требуются те или иные противоамебные средства. Они представлены следующими основными группами (табл. 29.1).

Таблица 29.1. Основная направленность действия противоамебных средств

Препарат	Средства, применяемые при кишечном амебиозе		Амебициды, применяемые при внекишечном амебиозе
	амебициды, действующие в просвете кишечника	амебициды, действующие в толще слизистой оболочки кишечника	
Метронидазол	+	+	+
Эметина гидрохлорид		+	+
Хиниофон	+		
Хингамин			+

Амебициды, эффективные при любой локализации патологического процесса: метронидазол.

Амебициды прямого действия, эффективные преимущественно при локализации амеб в просвете кишечника: хиниофон.

Тканевые амебициды, действующие на амебы в стенке кишечника и в печени: эметина гидрохлорид.

Тканевые амебициды, эффективные преимущественно при локализации амеб в печени: хингамин.

Универсальным средством, эффективным при кишечном и внекишечном амебиозе, является метронидазол (*Metronidasolum*). Он наименее эффективен в отношении амеб, находящихся в просвете кишечника. При амебной дизентерии его обычно сочетают с хиниофоном, который действует на амеб, находящихся в просвете кишечника.

Хиниофон (*Chiniofonum*) плохо всасывается в желудочнокишечном тракте, поэтому в кишечнике создаются его высокие концентрации.

Эметина гидрохлорид (*Emetini hydrochloridum*) вводят внутримышечно, так как при приеме внутрь он вызывает сильное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Действует на амебы, локализованные как внекишечно (например, в печени, где вещество накапливается в высоких концентрациях), так и в стенке кишечника. На амебы, находящиеся в просвете кишечника, препарат не влияет.

С целью воздействия на амебы, локализованные в печени, с успехом используют хингамин, который накапливается в ткани печени в высоких концентрациях.

29.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЯМБЛИОЗА

Возбудителем лямблиоза является *Giardia (Lambli) intestinalis*. Лямблии, локализованные в кишечнике, вызывают его дисфункцию (дуоденит, энтерит). При лечении лямблиоза в основном используют метронидазол (см. главу 29.4), а также фуразолидон (см. главу 26.4).

29.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИХОМОНОЗА

При трихомонозе, вызываемом *Trichomonas vaginalis* (проявляется кольпитом и вульвовагинитом у женщин, уретритом у мужчин), препаратом выбора является метронидазол.

Метронидазол (Metronidasolum) обладает широким спектром действия. Он оказывает губительное влияние не только на трихомонады, но и на амёбы, лямблии и некоторые другие простейшие. Кроме того, метронидазол эффективен в отношении неспорообразующих анаэробов¹ и *Helicobacter pylori*.

При трихомонозе эффективны также трихомонацид (Trichomonacidum) и фуразолидон.

29.5. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Токсоплазмоз вызывает *Toxoplasma gondii*. Разные формы заболевания сопровождаются поражением лимфатических узлов, кишечника, легких и других внутренних органов, глаз, ЦНС. Заражение токсоплазмами может быть причиной преждевременных родов, самопроизвольных аборт, уродств плода. При этом заболевании применяют в основном хлоридин и сульфаниламиды.

Хлоридин не следует назначать в первой половине беременности (отрицательно влияет на плод). В этом случае с целью предупреждения инфицирования плода используют сульфаниламиды.

29.6. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАЛАНТИДИАЗА

Возбудителем балантидиаза является инфузория *Balantidium coli*, поражающая толстую кишку. Балантидиаз лечат в основном с помощью тетрациклинов.

¹ *Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus.*

29.7. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗОВ

Различают кожный лейшманиоз (один из возбудителей *Leishmania tropica*) и висцеральный лейшманиоз (возбудитель *Leishmania donovani*).

При лечении висцерального лейшманиоза (кала-азар) применяют препараты сурьмы - солюсурьмин (Solusurminum) и натрия стибоглюконат (Natrii stibogluconas).

Оба препарата сурьмы эффективны и при кожном лейшманиозе.

29.8. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИПАНОСОМОЗА

Возбудителями трипаносомоза являются *Trypanosoma gambiense* и *Trypanosoma rhodesiense*, вызывающие сонную болезнь, а также *Trypanosoma cruzi*, с которой связана болезнь Чагаса.

При сонной болезни (распространена в Южной Африке) применяют органический препарат мышьякамеларсопрол (Melarsoprol), который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и является препаратом выбора при лечении этого заболевания.

При болезни Чагаса (Южная Америка) применяют примахин и ряд других препаратов.

Контрольные вопросы по теме «Противопрозоидные средства»
(отметить правильные ответы)

I. На эритроцитарные формы плазмодиев малярии действуют:

1. Хинин.
2. Хингамин.
3. Примахин.
4. Хлоридин.

II. Хлоридин действует на:

1. Презэритроцитарные формы плазмодиев малярии.
2. Эритроцитарные формы.
3. Параэритроцитарные формы.
4. Половые формы плазмодиев малярии.

III. Примахин действует на:

1. Презэритроцитарные формы плазмодиев малярии.
2. Эритроцитарные формы.
3. Параэритроцитарные формы.
4. Половые формы плазмодиев малярии.

IV. Для лечения малярии применяют препараты:

1. Действующие на презэритроцитарные формы.
2. Действующие на эритроцитарные формы.
3. Действующие на параэритроцитарные формы.
4. Действующие на половые формы.

V. Противоамебное средство, эффективное и при кишечном, и при внекишечном амебиазе:

1. Хингамин.
2. Метронидазол.
3. Хиниофон.

VI. Метронидазол действует на:

1. Лямблии.
2. Амебы.
3. Токсоплазмы.
4. Трихомонады.
5. Трипаносомы.

VII. Фуразолидон действует на:

1. Лейшмании.
2. Токсоплазмы.
3. Трихомонады.
4. Лямблии.
5. Малярийные плазмодии.

VIII. При лейшманиозе назначают:

1. Соллюсурьмин.
2. Натрия стибоглюконат.
3. Фуразолидон.
4. Хиниофон.

Правильные ответы:

I (1, 2, 4).

II (1, 2, 4).

III (3, 4).

IV (2).

V (2).

VI (1, 2, 4).

VII (3, 4).

VIII (1, 2).

ГЛАВА 30

ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ (АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ) СРЕДСТВА

Частота заражения людей паразитическими червями - глистами (гельминтами)¹ очень велика. Возникающие при этом заболевания (гельминтозы) в зависимости от биологических особенностей и локализации возбудителя в одних случаях протекают без выраженной симптоматики, а в других становятся причиной анемии, поражения печени, легких, глаз, кровеносных сосудов.

По основной локализации гельминтов в организме человека различают кишечные и внекишечные гельминтозы, возбудителями которых могут быть круглые черви (нематоды), плоские черви, к которым относятся ленточные черви (цестоды) и сосальщики (трематоды).

Лечение гельминтозов заключается в освобождении организма от гельминтов (так называемая дегельминтизация). Поскольку каждое противоглистное средство активно в

отношении определенных гельминтов, лечению гельминтоза должно предшествовать точное установление возбудителя заболевания.

30.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

При нематодозах кишечника используют ряд средств (табл. 30.1).

От греч. helmins - червь.

Таблица 30.1. Основные препараты, применяемые при некоторых кишечных гельминтозах

Гельминтозы	Мебен- дазол	Пирантел	Альбен- дазол	Лева- мизол	Пипе- разин	Нафта- мон	Празик- вантель
Нематодозы							
Аскаридоз (аскариды – <i>Ascaris lumbricoides</i>)	+	+	+	+	+	+	
Энтеробиоз (острицы – <i>Enterobius vermicularis</i>)	+	+	+		+		
Трихоцефалез (власоглав – <i>Trichocephalus trichiurus</i>)	+		+				
Анкилостомидоз (анкилостомы – <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>)	+	+	+	+		+	
Стронгилоидоз (кишечные угрицы – <i>Strongyloides stercoralis</i>)	±		+	+/-			+
Трихостронгилоидоз (трихостронгилиды – сем. <i>Trichostrongylidae</i>)		+	+	+	+	+	
Цестодозы							
Дифиллоботриоз (широкий лентец – <i>Diphyllobothrium latum</i>)							+
Тениоз (вооруженный цепень – <i>Taenia solium</i>)							+
Тениаринхоз (невооруженный цепень – <i>Taenia saginata</i>)							+
Гименолепидоз (карликовый цепень – <i>Hymenolepis nana</i>)							+
Трематодозы							
Метагонимоз (метагонимы – <i>Metagonimus yokogawai</i>)							+

Мебендазол (Mebendasole) действует на большинство круглых гельминтов. Особенно активен при аскаридозе (инвазия аскаридами), трихоцефалезе (инвазия власоглавом) и энтеробиозе (инвазия острицами). Угнетает утилизацию гельминтами глюкозы и парализует их. Помимо кишечных нематодозов, эффективен при внекишечных нематодозах (трихинеллез) и цестодозах (эхинококкоз, цистицеркоз), т.е. имеет широкий спектр действия. Переносится хорошо.

Альбендазол (Albendasole) также обладает широким спектром антигельминтного действия. Эффективен при многих кишечных нематодозах, а также при эхинококкозе и цистицеркозе. При кратковременном применении (1-3 дня) побочные эффекты выражены в небольшой степени и наблюдаются относительно редко. При длительном приеме (курс лечения эхинококкоза составляет 3 мес) могут быть более выраженные и серьезные осложнения.

При инвазии круглыми гельминтами с успехом используется и пирантел (Pirantel). Влияет на многих круглых гельминтов. Наиболее часто применяется при аскаридозе, энтеробиозе и анкилостомидозе. Переносится хорошо.

Высокой эффективностью при аскаридозе обладает левамизол (Levamisolum). Парализует гельминтов. Эффективен при некоторых других кишечных нематодозах. В применяемых дозах левамизол практически не вызывает побочных эффектов.

При аскаридозе и энтеробиозе применяют также пиперазина адипинат (Piperazini adipinas). Основное показание к применению - аскаридоз. Кроме того, пиперазин с успехом применяют при энтеробиозе. Пиперазин малотоксичен, хорошо переносится больными.

Нафтамон (Naphthammonum) применяют в основном при анкилостомидозе и аскаридозе.

При кишечных цестодозах в основном используют празиквантель (Praziquantel) с широким спектром антигельминтного действия. Он высокоэффективен при кишечных цестодозах, а также при кишечных и внекишечных трематодозах и цистицеркозе (см. табл. 30.1; табл. 30.2). Побочные эффекты выражены в небольшой степени.

Для терапии кишечного трематодоза (метагонимоза) применяют празиквантель.

30.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Из *внекишечных нематодозов* (см. табл. 30.2) наиболее распространены *филяриатозы* (включая онхоцеркоз, при котором поражаются глаза, часто вплоть до слепоты).

На микрофилярии губительно действует дитразина цитрат (*Ditrazini citras*). Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Назначают внутрь при ряде *филяриатозов* разной локализации.

Ивермектин (*Ivermectin*) подавляет жизнедеятельность *филярий* и *стронгилоид*. Вызывает у *гельминтов* вялый паралич. Наиболее эффективен при терапии онхоцеркоза, особенно при поражении глаз.

В отношении возбудителя трихинеллеза, поражающего мышцы и кишечник, некоторый эффект дает *мебендазол*.

Внекишечные трематодозы вызывают многие *гельминты*. Наиболее часто встречаются *шистосомозы* (*бильгарциозы*), при которых поражаются кровеносные сосуды и нарушаются функции и структуры различных органов - печени, селезенки, кишечника, мочеполовой системы и др. Основным средством лечения *шистосомозов* является *празиквантел*. Он эффективен и при большинстве других *внекишечных трематодозов* (см. табл. 30.2).

Основным препаратом для лечения *фасциолеза* является *битионол* (*Bithionol*), эффективный также при *парагонимозе*. Его назначают внутрь. Из побочных эффектов иногда наблюдается *диарея*.

В последнее время появились препараты и для лечения *внекишечных цестодозов*. Так, при *эхинококкозе* положительный результат дает применение *альбендазола* и *мебендазола*.

Таблица 30.2. Основные препараты, применяемые при *внекишечных* *гельминтозах*

Гельминтозы	Ивер-мектин	Дит-разин	Мебен-дазол	Празик-вантель	Битио-нол	Альбен-дазол
Нематодозы Филляриатоз (<i>Wucherichia Bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> – лим-фатическая система; <i>Loa Loa</i> – подкожная клетчатка; <i>Onchocerca volvulus</i> – подкожная клетчатка, ткани глаза)	+	+				
Трихинеллез (<i>Trichinella spiralis</i> – мышцы, кишечник)			+			
Трематодозы Шистосомоз (<i>бильгарциоз</i> ; <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>S. japonicum</i> – кровеносные сосуды)				+		
Фасциолез (<i>Fasciola hepatica</i> – печень, желчный пузырь)					+	
Описторхоз (<i>Opisthorchis felinus</i> – печень, поджелудоч-ная железа)				+		
Клонорхоз (<i>Clonorchis sinensis</i> – печень, поджелудочная железа)				+		+
Парагонимоз (<i>Paragonimus Westernmani</i> – легкие, мозг, лимфатические узлы и др.)				+	+	
Цестодозы Цистицеркоз (<i>Cysticercus cellulosae</i> – цистицеркоидная стадия <i>Tenia solium</i> – мышцы, мозг, ткани глаза и др.)			±	+		+
Эхинококкоз (<i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Echinococcus multilocularis</i> – печень, легкие, мозг и др.)			+			+

Контрольные вопросы по теме «Противоглистные средства»

(отметить правильные ответы)

I. При *аскаридозе* эффективны:

1. Мебендазол.
2. Пирантел.
3. Празиквантель.
4. Левамизол.
5. Пиперазин.

II. При *энтеробиозе* эффективны:

1. Мебендазол.
2. Пирантел.
3. Празиквантель.
4. Левамизол.

5. Пиперазин.

III. При кишечных цестодозах применяют:

1. Мебендазол.
2. Празиквантель.
3. Левамизол.
4. Альбендазол.

IV. Празиквантель эффективен при:

1. Кишечных цестодозах.
2. Цистицеркозе.
3. Внекишечных трематодозах.
4. Кишечных нематодозах.

V. Альбендазол эффективен при:

1. Кишечных нематодозах.
2. Кишечных цестодозах.
3. Внекишечных нематодозах.
4. Внекишечных цестодозах (цистицеркоз, эхинококкоз).

VI. При эхинококкозе эффективны:

1. Дитразин.
2. Мебендазол.
3. Левамизол.
4. Пирантел.
5. Альбендазол.

Правильные ответы:

I (1, 2, 4, 5).

II (1, 2, 5).

III (2).

IV (1, 2, 3).

V (1, 4).

VI (2, 5).

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

ГЛАВА 31

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ (ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ) СРЕДСТВА

В лечении злокачественных новообразований лекарственные средства занимают важное место. В медицинскую практику вошли многие препараты, которые эффективны не только при злокачественных заболеваниях крови (гемобластозах), но и при истинных опухолях. К сожалению, противоопухолевые средства несовершенны. Как правило, они обеспечивают только ремиссию. Лишь при некоторых опухолевых заболеваниях (например, при хорионэпителиоме, остром лимфолейкозе у детей, лимфогранулематозе, злокачественных опухолях яичка, раке кожи без метастазов) применение ряда препаратов позволяет добиться полного излечения (табл. 31.1).

Лекарственному лечению злокачественных новообразований препятствует развитие резистентности опухолевых клеток к препаратам, которую можно до известной степени замедлить путем комбинированного применения препаратов с разной структурой и неодинаковым механизмом действия.

Кроме того, существенным недостатком большинства современных препаратов остается малая избирательность действия в отношении опухолевых клеток. Обычно применение цитотоксических средств сопровождается серьезными побочными и токсическими эффектами. Особенно сильно страдают активно пролиферирующие ткани (костный мозг, слизистая оболочка кишечника). Многие препараты отрицательно влияют на половые железы (могут

вызывать стерильность). Ряд антибиотиков с противоопухолевой активностью оказывает кардиотоксическое действие. У препаратов платины выражено нефротоксическое действие. Цитотоксические препараты часто вызывают тошноту и рвоту. Однако при использовании препаратов в терапевтических дозах побочные эффекты обычно обратимы.

Противобластомные цитотоксические средства оказывают также иммунодепрессивное, мутагенное и тератогенное действие.

В последние годы получены более избирательно действующие антибластомные препараты (антигормоны, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ). В комбинированную химиотерапию опухолевых заболеваний стали также включать иммуностимулирующие (иммуномодулирующие) средства (интерфероны и др.). В ряде случаев это дает благоприятный эффект.

Естественно, что противоопухолевые препараты назначают тогда, когда этот метод лечения может дать наилучший эффект. Современная химиотерапия опухолевых заболеваний основана на комбинированном применении (одновременном или последовательном) противоопухолевых средств разных групп. Химиотерапию часто сочетают с хирургическим удалением опухоли и лучевой терапией.

В настоящее время используют следующие группы веществ, обладающих противоопухолевой активностью:

I. Цитотоксические средства:

алкилирующие средства и аналогичные им препараты; антиметаболиты; цитотоксические антибиотики; вещества растительного происхождения.

II. Гормоны и их антагонисты.

III. Ферменты.

IV. Цитокины.

V. Моноклональные антитела.

VI. Ингибиторы тирозинкиназ.

Таблица 31.1. Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современным методам лекарственного лечения

Возможно излечение с помощью химиотерапии	Химиотерапия дает частую регрессию и продлевает жизнь; излечение наступает менее чем у 10% больных	Регрессия опухоли у 20–50% больных, редко продлевается жизнь	Малочувствительны к химиотерапии
Хориоэпителиома матки Опухоль Беркитта Острый лимфобластный лейкоз у детей Злокачественные опухоли яичка Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) Хронический миелолейкоз	Острые лейкозы Миеломная болезнь Эритремия Саркома Юинга Рак предстательной железы Рак яичников Рак легкого (мелкоклеточный) Рак тела матки Опухоль Вильмса Эмбриональная рабдомиосаркома у детей Лимфосаркомы Ретинобластома	Рак желудка и толстой кишки Хронические лейкозы Нейробластома у детей Меланома Рак молочной железы ¹ Плоскоклеточный рак головы и шеи Рак гортани Рак мочевого пузыря Саркомы мягких тканей Остеогенная саркома ¹ Глиобластома Кортикостерома	Мелкоклеточный рак легкого Рак пищевода Рак печени Рак поджелудочной железы Рак щитовидной железы Рак почки Рак шейки матки Рак влагалища

¹ Излечение возможно в случае применения адъювантной (после хирургического и лучевого лечения) и неадъювантной (до хирургического и лучевого лечения) химиотерапии при локализованных (операбельных) формах.

31.1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА И АНАЛОГИЧНЫЕ ИМ ПРЕПАРАТЫ

К алкилирующим средствам относятся препараты разных групп химических соединений: эмбихин, допан, циклофосфан, тиофосфамид, нитрозометилмочевина, миелосан и др.

Большую часть хлорэтиламинов (эмбихин - Embichinum, допан - Dopanium, сарколизин - Sarcolysinum и др.) применяют в основном при гемобластозах (хроническая лейкемия, лимфогранулематоз, лимфо- и ретикулосаркомы).

Эффективным препаратом является циклофосфан (Cyclophosphanum). Препарат вызывает более или менее длительные ремиссии при гемобластозах (в том числе при остром

лимфолейкозе), множественной миеломе. Кроме того, его применяют при раке яичника, раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого.

Тиофосфамид (Thiophosphamidum) часто применяют при истинных опухолях (рак яичника, рак молочной железы) и гемобластозах (хронический лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркоматоз и ретикулосаркоматоз).

Выраженными цитотоксическими свойствами обладают производные нитрозомочевины. К этой группе относится кармустин (Carmustin). Его применяют при опухолях мозга, опухолях толстой кишки и опухолях прямой кишки, лимфогранулематозов и других лимфомах.

Миелосан (Myelosanum) используется при обострениях хронического миелолейкоза.

Применение алкилирующих средств и многих других противобластомных препаратов лимитирует вызываемое ими угнетение кроветворения. Возникают лейкопения, тромбоцитопения, а также анемия. В последние годы для стимуляции кроветворения применяют цитокины - гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующие факторы (филграстим, молграмостим), а также ряд интерлейкинов и эритропоэтин (см. главы 17 и 24). Для предупреждения возможных инфекций, связанных с подавлением иммунитета, назначают антибиотики. Эти мероприятия проводят при аналогичных осложнениях, вызванных и другими противобластомными средствами.

Применение многих противобластомных средств часто сопровождается тошнотой, иногда рвотой. В качестве противорвотных средств в данном случае используют ондансетрон, метоклопрамид, этаперазин и др. (см. главу 14).

Сходными по действию веществами являются соединения платины. Одним из них является цисплатин (Cisplatin). Применяют в основном в сочетании с другими антибластомными препаратами при злокачественных опухолях яичка, раке яичников, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы, шеи, раке эндометрия, а также при лимфомах.

К этой группе относятся также карбоплатин (Carboplatin), оксалиплатин (Oxaliplatin) и ряд других препаратов.

31.2. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Препараты этой группы являются антагонистами естественных метаболитов. При опухолевых заболеваниях используют в основном следующие вещества.

Антагонисты фолиевой кислоты:

метотрексат.

Антагонисты пурина:

меркаптопурин, флударабин.

Антагонисты пиримидина:

фторурацил, фторафур.

Антагонист фолиевой кислоты метотрексат (Methotrexate) и антагонист пурина меркаптопурин (Mercaptopurinum) назначают главным образом при острых лейкозах. Метотрексат эффективен при указанной патологии в основном у детей, а меркаптопурин - и у взрослых. Кроме того, меркаптопурин и особенно метотрексат с успехом применяют при хорионэпителиоме. Метотрексат используют в комбинированной химиотерапии ряда истинных опухолей, например рака молочной железы.

Антагонист пиримидина фторурацил (Phthoruracilum) существенно отличается по спектру антибластомного действия от метотрексата и меркаптопурина. Если последние эффективны главным образом при остром лейкозе, т.е. при гемобластозе, то фторурацил применяют при истинных опухолях. Его назначают при раке желудка, поджелудочной железы и толстой кишки, раке молочной железы. У части пациентов фторурацил вызывает временную регрессию опухолей. Токсичность препарата значительная.

Сходным препаратом является фторафур (Phthorafurum). Несколько менее токсичен, чем фторурацил.

31.3. АНТИБИОТИКИ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ряд антибиотиков наряду с антимикробной активностью обладает выраженными цитотоксическими свойствами, обусловленными угнетением синтеза и функции нуклеиновых

кислот. К их числу относится дактиномицин (*Dactinomycinum*). Применяют при хорионэпителиоме, опухоли Вильмса у детей, при лимфогранулематозе.

Антибиотик группы антрациклинов доксорубин гидрохлорид (*Doxorubicini hydrochloridum*) привлекает внимание в связи с эффективностью при саркомах мезенхимального происхождения. Его используют при лечении остеогенных сарком, рака молочной железы и других опухолевых заболеваний.

31.4. СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Выраженной антимитотической активностью обладает алкалоид колхамин (*Colchaminum*). Его применяют местно в мазях при раке кожи (без метастазов). При этом злокачественные клетки погибают, а нормальные клетки эпителия практически не повреждаются.

Противоопухолевая активность обнаружена также у алкалоидов винбластин и винкристин. Они оказывают выраженное антимитотическое действие.

Винбластин (*Vinblastine*) рекомендуют при генерализованных формах лимфогранулематоза и при хорионэпителиоме.

Винкристин (*Vincristine*) применяют в составе комплексной терапии острого лейкоза, а также других гемобластозов и истинных опухолей.

Полусинтетическим препаратом является винорельбин (*Vinorelbine*), применяемый при раке легкого и раке молочной железы.

Препарат растительного происхождения подофиллин (*Podophyllum*) применяется местно при папилломатозе гортани и мочевого пузыря. В настоящее время используют полусинтетические производные подофиллина, например этопозид (*Etoposide*), который оказался эффективным при мелкоклеточном раке легкого, опухоли Юинга.

Из растений получают также *таксаны* (таксол и др.), обладающие антимитотической активностью. Применяют при раке молочной железы, яичников, немелкоклеточном раке легкого и эпителиальных опухолях головы и шеи.

31.5. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНТАГОНИСТЫ ГОРМОНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Из гормональных препаратов для лечения опухолей используют в основном следующие группы веществ.

Андрогены: тестостерона пропионат, тестэнат и др.

Эстрогены: синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол и др.

Глюкокортикоиды: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон.

Андрогены применяли при раке молочной железы. Положительная роль андрогенов при раке молочной железы заключается в подавлении продукции эстрогенов.

Эстрогены нашли применение при раке предстательной железы для подавления продукции естественных андрогенных гормонов.

При раке предстательной железы используют фосфэстрол (*Phosphoestrolum*). Предполагают, что в опухолевых клетках из фосфэстрола высвобождается активный эстроген - диэтилстильбэстрол.

При раке матки (эндометрия) применяют *гестагены* (медроксипрогестерон - *Medroxyprogesteronum* и др.), которые могут приводить к регрессии опухоли у значительного числа больных.

Глюкокортикоиды и препараты *АКТГ* в основном используют в комплексной терапии острых лейкозов у детей, а также при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, лимфосаркоме.

Важным направлением стало создание антагонистов гормонов. К ним относятся *антиэстрогенные средства*. Они специфически связываются с эстрогенными

рецепторами опухолей молочной железы и устраняют стимулирующее влияние на их рост эндогенных эстрогенов.

Антиэстрогенный препарат тамоксифен (Tamoxifenum) относится к синтетическим препаратам нестероидной структуры. Применяют при эстрогензависимых опухолях молочной железы, особенно у женщин в менопаузе.

Одна из возможностей уменьшения стимулирующего влияния эстрогенов на рост ряда опухолей заключается в подавлении биосинтеза этих гормонов с помощью *ингибиторов ароматазы*. В постменопаузе эстрогены образуются из андрогенов, синтезируемых в коре надпочечников и в других тканях. Этот процесс регулируется преимущественно ферментом ароматазой. Показано, что ее ингибирование уменьшает образование эстрогенов и задерживает развитие эстрогензависимых опухолей. К числу препаратов, действующих по

такому принципу, относится летрозол (Letrozole). Это нестероидное соединение избирательно ингибирует ароматазу. Применяют при раке молочной железы в постменопаузе при развитии устойчивости к тамоксифену.

Созданы и *антиандрогенные средства*. Одним из блокаторов андрогенных рецепторов является флутамид (Flutamide). Применяется при раке предстательной железы. Дает длительную ремиссию.

31.6. ФЕРМЕНТ, ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ряд опухолевых клеток не синтезируют L-аспарагин, который необходим для синтеза ДНК и РНК. В связи с этим искусственно ограничивают поступление в опухоли указанной аминокислоты введением фермента L-аспарагиназы (Asparaginasum), которую применяют при лечении острой лимфобластной лейкемии. Ремиссии продолжаются несколько месяцев.

31.7. ЦИТОКИНЫ

Ряд цитокинов используют при лечении опухолевых заболеваний. Одной из эффективных групп цитокинов являются интерфероны, оказывающие иммуностимулирующее, антипролиферативное и противовирусное действие. В комплексной терапии некоторых опухолей применяют рекомбинантный человеческий α -интерферон. Дает благоприятный эффект при ряде опухолевых заболеваний (при хронической миелоидной лейкемии и др.).

Противоопухолевая активность есть также у интерлейкина-2. Препарат получают методом генной инженерии. Применяют при гипернефроидном раке почки, меланоме.

Как уже отмечалось, колониестимулирующие факторы (см. главу 18), являющиеся цитокинами, применяются при угнетении кроветворения, вызванном противобластомными средствами.

31.8. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

К препаратам моноклональных антител относится трастузумаб (Trastuzumab). Его антигенами являются специальные рецепторы раковых клеток молочной железы. Противоопухолевая активность трастузумаба связана с блокадой этих рецепторов, что приводит к цитотоксическому эффекту. Применяют трастузумаб при раке молочной железы с метастазами при гиперэкспрессии этих рецепторов.

Действие препарата моноклональных антител ритуксимаба (Rituximab) направлено на другую «мишень». Он взаимодействует с

антигеном, локализованным на мембранах В-клеток неходжкинских лимфом, что и определяет показания к его применению.

Особое место занимает бевацизумаб (Bevacizumab) - препарат моноклональных антител, ингибирующий фактор роста эндотелия сосудов. В результате этого происходит подавление роста новых сосудов (ангиогенеза) в опухоли, что нарушает ее оксигенацию и поступление к ней питательных веществ. В итоге - рост опухоли замедляется.

31.9. ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ

За последние годы были предложены новые подходы к лечению ряда злокачественных опухолей. В качестве препаратов были предложены специфические ингибиторы ферментов

тирозинкиназ. Они подавляют рост опухолевых клеток, не влияя на функцию здоровых клеток. Тирозинкиназы являются важнейшим функциональным элементом мембранных рецепторов факторов роста. Кроме того, имеются тирозинкиназы цитоплазматической и ядерной локализации. Тирозинкиназы участвуют в регуляции роста и дифференцировки клеток и их апоптоза, а также ангиогенеза.

Первым синтетическим препаратом этого типа является иматиниб мезилат (Imatinib mesylate). Он ингибирует тирозинкиназу рецепторов тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток, а также цитоплазматическую тирозинкиназу.

Применяется при хроническом миелолейкозе и гастроинтестинальных стромальных опухолях.

Контрольные вопросы по теме «Противоопухолевые (противобластомные) средства»
(отметить правильные ответы)

I. *К алкилирующим веществам относятся противоопухолевые средства:*

1. Сарколизин.
2. Циклофосфан.
3. Колхамин.
4. Миелосан.
5. Метотрексат.
6. Эмбихин.

II. *К группе антиметаболитов относятся противобластомные средства:*

1. Винкристин.
2. Метотрексат.
3. Фторурацил.
4. L-аспарагиназа.
5. Меркаптопурин.

III. *Обладают противоопухолевой активностью антибиотики:*

1. Дактиномицин.
2. Тетрациклин.
3. Оливомицин.
4. Доксорубицин.
5. Стрептомицин.

IV. *Противоопухолевые средства растительного происхождения и их производные:*

1. Циклофосфан.
2. Колхамин.
3. Винкристин.
4. Метотрексат.
5. Винорельбин.

V. *Для лечения злокачественных новообразований применяют гормональные препараты:*

1. Синэстрол.
2. Тироксин.
3. Фосфэстрол.
4. Тестостерон.
5. Окситоцин.

VI. *Антагонисты гормонов, применяемые при опухолевых заболеваниях:*

1. Фосфэстрол.
2. Тамоксифен.
3. Флутамид.
4. L-аспарагиназа.

VII. *Фермент, эффективный при опухолевых заболеваниях:*

1. Фосфэстрол.
2. Тамоксифен.
3. Флутамид.

4. L-аспарагиназа.

VIII. *Моноклональные антитела*: 1. Винорельбин.

2. Трастузумаб.

3. Бевацизумаб.

4. Фторафур.

5. Иматиниб мезилат.

IX. *Ингибиторы тирозинкиназ*:

1. Бевацизумаб.

2. Иматиниб мезилат.

3. Винорельбин.

4. Дактиномицин.

Правильные ответы:

I (1, 2, 4, 6).

II (2, 3, 5).

III (1, 3, 4).

IV (2, 3, 5).

V (1, 3, 4).

VI (2, 3).

VII (4).

VIII (2, 3)

IX (2)

ГЛАВА 32

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Острые отравления химическими веществами, в том числе лекарственными средствами, могут быть случайными, преднамеренными (суицидальными) и связанными с профессией. Наиболее часто встречаются острые отравления этиловым спиртом, снотворными средствами наркотического типа, психотропными препаратами, опиоидными анальгетиками, фосфорорганическими инсектицидами и другими соединениями.

Для лечения отравлений химическими веществами созданы специальные токсикологические центры и отделения. Основная задача при лечении острых отравлений заключается в удалении из организма вещества, вызвавшего интоксикацию. При тяжелом состоянии пациентов этому должны предшествовать общетерапевтические и реанимационные мероприятия, направленные на обеспечение функционирования жизненно важных систем дыхания и кровообращения.

Принципы детоксикации заключаются в следующем. Прежде всего необходимо задержать всасывание вещества. Если вещество частично или полностью всосалось, то следует ускорить его выведение из организма, а также ввести антидот для его обезвреживания и устранения неблагоприятных эффектов.

32.1. ЗАДЕРЖКА ВСАСЫВАНИЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА В КРОВЬ

Острые отравления часто вызваны приемом веществ внутрь, поэтому одним из важных методов детоксикации является очищение желудка. Для этого вызывают рвоту или промывают желудок. Рвоту вызывают механическим путем (раздражение задней стенки глотки), приемом концентрированных растворов натрия хлорида или натрия сульфата, введением рвотного средства апоморфина. При отравлении веществами, повреждающими слизистые оболочки (кислоты и щелочи), рвоту не следует вызывать, так как произойдет дополнительное повреждение слизистой оболочки пищевода. Кроме того, возможны аспирация веществ и ожог дыхательных путей. Эффективнее и безопаснее промывать желудок при помощи зонда. Сначала удаляют содержимое желудка, а затем желудок промывают теплой водой, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором калия перманганата, в которые при необходимости

добавляют активированный уголь и другие антидоты. Желудок промывают несколько раз (через 3-4 ч) до полного освобождения от токсичного вещества.

Для задержки всасывания веществ в кишечнике дают адсорбирующие средства (активированный уголь) и слабительные (солевые слабительные, вазелиновое масло). Кроме того, делают промывание кишечника.

Если вещество, вызвавшее интоксикацию, нанесено на кожу или слизистые оболочки, необходимо их тщательно промыть (лучше проточной водой).

При попадании токсичных веществ через легкие следует прекратить их ингаляцию (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы или надеть ему противогаз).

При подкожном введении токсичного вещества его всасывание из места введения можно замедлить инъекциями раствора адреналина вокруг места введения вещества, а также охлаждением этой области (на кожу кладут пузырь со льдом). Если возможно, то накладывают жгут, затрудняющий отток крови и создающий венозный застой в области введения вещества. Все эти мероприятия уменьшают системное токсическое действие вещества.

32.2. УДАЛЕНИЕ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ОРГАНИЗМА

Если вещество всосалось и оказывает резорбтивное действие, то основные усилия должны быть направлены на скорейшее выведение

его из организма. С этой целью используют форсированный диурез, перитонеальный диализ, гемодиализ, гемосорбцию, заместительное переливание крови и др.

Форсированный диурез заключается в сочетании водной нагрузки с применением активных мочегонных средств (фуросемид, маннит). В отдельных случаях ощелачивание или подкисление мочи (в зависимости от свойств вещества) способствует более быстрому выведению токсичного вещества (в результате уменьшения его реабсорбции в почечных канальцах). Форсированным диурезом удается выводить только свободные вещества, не связанные с белками и липидами крови.

Помимо форсированного диуреза, используют гемодиализ или перитонеальный диализ¹. При *гемодиализе* (искусственная почка) кровь проходит через диализатор, имеющий полупроницаемую мембрану, и в значительной степени освобождается от несвязанных с белками токсичных веществ (например, от барбитуратов).

Перитонеальный диализ заключается в «промывании» полости брюшины раствором электролитов. В зависимости от характера отравления используют определенные диализирующие жидкости, способствующие наиболее быстрому выведению веществ в полость брюшины.

Одним из методов детоксикации является *гемосорбция*. В данном случае токсичные вещества, находящиеся в крови, адсорбируются на специальных сорбентах (например, на гранулированном активированном угле с покрытием белками крови).

При лечении острых отравлений используют также *заместительное переливание крови*, для чего кровопускание сочетают с переливанием донорской крови.

При лечении отравлений некоторыми веществами получил распространение *плазмаферез*², при котором удаляют плазму без потери форменных элементов крови с последующим замещением ее донорской плазмой или раствором электролитов с альбумином.

Если произошло отравление веществами, выделяющимися легкими (например, средствами для ингаляционного наркоза), то форсированное дыхание становится одним из важных способов лечения интоксикации. Гипервентиляцию можно вызвать стимулятором дыхания карбогеном, а также искусственной вентиляцией легких.

¹ Диализ (от греч. dialysis - отделение) - отделение коллоидных частиц от растворенного вещества.

² От греч. plasma - плазма и apharesis - отнятие, взятие.

32.3. УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ВСОСАВШЕГОСЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА

Если установлено, каким веществом вызвано отравление, то прибегают к детоксикации организма с помощью антидотов¹.

Антидотами называют средства, применяемые для специфического лечения отравлений химическими веществами. К ним относятся вещества, которые инактивируют яды либо посредством химического или физического взаимодействия, либо в результате фармакологического антагонизма (на уровне физиологических систем, рецепторов и т.д.). Так, при отравлении тяжелыми металлами применяют соединения, которые образуют с ними нетоксичные комплексы (например, унитиол). Известны антидоты, вступающие в реакцию с веществом и высвобождающие субстрат (например, реактиваторы холинэстеразы). При острых отравлениях широко используют фармакологические антагонисты (атропин при отравлении антихолинэстеразными средствами; налоксон при отравлении морфином и т.д.). Обычно фармакологические антагонисты конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и вещества, вызвавшие отравление. Перспективно создание специфических антител в отношении веществ, которые особенно часто являются причиной острых отравлений.

Чем раньше начато лечение острого отравления антидотами, тем выше его эффективность.

32.4. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Важную роль в лечении острых отравлений играет симптоматическая терапия, особенно при отравлении веществами, которые не имеют специфических антидотов.

Прежде всего необходимо поддержать жизненно важные функции - кровообращение и дыхание. С этой целью применяют кардиотоники; вещества, регулирующие артериальное давление; средства, улучшающие микроциркуляцию в периферических тканях; часто используют оксигенотерапию. Большое внимание следует уделять кислотно-основному состоянию и при его нарушениях проводить соответствующую коррекцию.

Таким образом, лечение острых отравлений лекарственными средствами включает комплекс детоксикационных мероприятий в сочетании с симптоматической и, если необходимо, с интенсивной терапией.

¹ От греч. antidoton - противоядие.

32.5. ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Для предупреждения острых отравлений следует обоснованно выписывать лекарственные средства и правильно хранить их в медицинских учреждениях и в домашних условиях. Так, нельзя держать медикаменты в шкафах, холодильнике, где находится пища. Места хранения лекарственных средств должны быть недоступны для детей. Хранить препараты, в которых нет надобности или срок годности которых истек, не нужно. Используемые лекарства обязательно должны иметь соответствующие этикетки с названиями. Естественно, принимать лекарственные средства следует только по рекомендации врача, строго соблюдая дозы. Это особенно важно для ядовитых и сильнодействующих препаратов. Самолечение нежелательно, так как нередко оно становится причиной острых отравлений и других неблагоприятных последствий. Важное значение имеют правильное хранение химических веществ и работа с ними на химико-фармацевтических предприятиях и в лабораториях, занимающихся изготовлением лекарственных препаратов. Соблюдение всех этих требований может значительно уменьшить частоту острых отравлений лекарственными средствами.

Часть IV. Общая рецептура. А. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ РЕЦЕПТУРУ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ВЕЩЕСТВА, СРЕДСТВА, ПРЕПАРАТЫ

Общая рецептура - это раздел фармакологии, посвященный правилам выписывания лекарственных форм в рецептах.

Под лекарственными формами подразумевают удобные для практического применения формы, придаваемые лекарственным средствам для получения необходимого лечебного или профилактического эффекта. Лекарственные формы в зависимости от консистенции делят на

жидкие (растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, слизи, эмульсии, суспензии, микстуры, линименты), мягкие (мази, пасты, суппозитории, пластыри) и твердые (таблетки, драже, порошки). Одно и то же лекарственное средство может быть назначено в различных лекарственных формах (например, в растворе, мази, таблетках и т.п.).

Лекарственное средство (лекарство) включает одно или несколько лекарственных веществ, применяемых для лечения или профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Лекарственным веществом называют индивидуальное химическое соединение, используемое в качестве лекарственного средства. Лекарственное средство, приготовленное в виде определенной лекарственной формы, называют лекарственным препаратом.

Пример

Опий — высохший на воздухе млечный сок снотворного мака	Лекарственное сырье
Порошок опия	Простой препарат
Настойка опия Экстракт опия	Галеновы препараты
Морфин Кодеин Папаверин	Алкалоиды опия (действующие начала опия)

Первоначально применяли препараты, приготовленные из лекарственного сырья (обычно из растений) посредством его простой обработки - обычно путем высушивания и измельчения (их называли простыми препаратами). В последующем стали производить более сложную обработку растительного сырья для извлечения биологически активных компонентов и частичного освобождения их от примесей (балластных веществ). Препараты, полученные таким образом, называют сложными, или галеновыми¹. К ним относятся настойки, экстракты. Однако имеющиеся в галеновых препаратах примеси (красящие вещества, белки, слизь) могут ослабить действие лекарственных веществ и препятствовать их парентеральному применению. Наряду с галеновыми препаратами химико-фармацевтическая промышленность выпускает более очищенные препараты, практически несодержащие балластных веществ и в связи с этим пригодные для парентерального введения. Такие препараты в отличие от галеновых называют новогаленовыми (например, лантозид и др.). Они содержат комплекс химических веществ, от которых зависит биологическая активность сырья и изготовленных из него препаратов.

В результате развития химии удалось выделить биологически активные индивидуальные химические соединения, входящие в состав многих растений, и впоследствии осуществить их синтез. Путем преобразования химической структуры природных веществ были получены новые, эффективные лекарственные средства. Кроме того, синтезированы соединения, отличающиеся по химическому строению от тех, которые содержатся в растениях, но обладающие аналогичными фармакологическими свойствами. Примером синтетических заменителей одного из алкалоидов опия - морфина могут служить болеутоляющие средства промедол, фентанил и др.

¹ Названы по имени древнеримского врача Клавдия Галена (II в. н.э.).

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ. НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для унификации изготовления лекарственных препаратов и установления единых обязательных методов определения их качества (активности) издавна стали составлять особые книги, которые называются фармакопеями¹.

Фармакопея представляет собой свод стандартов и норм, определяющих качество лекарственных средств. На основе нормативов, приведенных в национальной Фармакопее, осуществляется контроль за производством и применением препаратов в соответствующей стране. В Фармакопее приведены физические и химические свойства лекарственных веществ и препаратов, указаны физико-химические, химические, фармакологические и биологические способы определения их тождества и доброкачественности, таблицы высших разовых и

суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для взрослых и детей. Кроме того, даны методы количественного определения лекарственных веществ, приведены сведения о применяемых реактивах и индикаторах, таблицы относительной атомной массы (атомного веса), алкоголеметрические таблицы, таблицы капель и др., а также условия и сроки хранения и отпуска веществ, способы изготовления лекарственных форм, биологическая стандартизация.

Государственная фармакопея (ГФ) издается под руководством Фармакопейного комитета.

ГФ имеет силу закона. Требования ГФ обязательны для всех предприятий и учреждений страны, изготавливающих или применяющих лекарственные средства.

РЕЦЕПТ. ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Рецепт - это письменное обращение врача в аптеку об отпуске больному лекарственного средства в определенной лекарственной форме и дозе с указанием способа его употребления. Правила выписывания рецептов для амбулаторных больных и отпуска по ним лекарств установлены соответствующим приказом Министерства здравоохранения РФ.

Рецепт пишут по специальной форме на латинском языке, предписание больному - на русском или на национальном и русском

¹ От греч. *pharmakon* - лекарство и *poieo* - делаю.

языках. Писать рецепт принято четким, ясным почерком, чернилами или шариковой ручкой на форменном бланке. Исправления в рецепте не допускаются.

В рецепте указывают дату (число, месяц, год), фамилию, имя, отчество и возраст больного, а также фамилию, имя и отчество врача. Затем следует обращение к фармацевту «*Recipe*», что значит «Возьми». На рецептурном бланке оно сокращенно обозначается «*Rp*». Затем перечисляют входящие в данный рецепт названия веществ в родительном падеже¹ с указанием их количеств.

Существуют сокращенные и развернутые прописи. При сокращенном выписывании лекарственных средств в рецепте сначала указывают лекарственную форму (*Solutionis...* Раствора...; *Suspensionis...* Суспензии...; *Unguenti...* Мази... т.д.), затем - название лекарственного средства, концентрацию (если это необходимо), количество. В развернутой форме перечисляют все входящие в лекарственный препарат ингредиенты и указывают их количества. Если в пропись входит несколько компонентов, сначала выписывают основное лекарственное вещество - *Basis*, затем следуют вспомогательные вещества - *Adjuvans*. Иногда выписывают вещества, улучшающие вкус, запах лекарственного препарата, которые называют исправляющими - *Corrigens*. В ряде случаев лекарственная форма определяется самим лекарственным средством. Однако может возникнуть необходимость в *Constituens* - веществе, придающем лекарству определенную консистенцию. *Constituens* приводится в рецепте после основных и вспомогательных веществ. Далее с помощью принятых обозначений отмечают ту лекарственную форму, которая должна быть изготовлена, например *M.f. unguentum* (*Misce ut fiat unguentum* - Смешай, чтобы образовалась мазь).

В настоящее время врачи чаще используют готовые лекарственные средства промышленного производства (например, драже, таблетки, мази, лекарственные средства в ампулах, флаконах и др.), которые выписывают только в сокращенной форме.

Дозы лекарственных веществ указывают в десятичной системе измерения. Единицей массы является 1 г (1,0). При дозировании лекарств пользуются и величинами менее 1,0 (0,1 - один дециграмм, 0,01 - один сантиграмм, 0,001 - один миллиграмм и т.д.). Количество жидких веществ дают в миллилитрах (ml), граммах или каплях.

Число капель обозначают римской цифрой, перед которой пишут *gtts* (сокращенное обозначение слова *guttas* - капля - в винительном падеже множественного числа), например, *gtts V* (капель пять).

¹ Иногда в винительном падеже.

При выписывании лекарственных средств, дозируемых в единицах действия (ЕД), в рецепте вместо весовых или объемных количеств указывают число единиц действия.

Иногда врач не приводит количество *Constituens* (например, в суппозиториях), предоставляя фармацевту право взять его столько, сколько нужно; в этом случае пишут *q.s.* (*quantum satis*), т.е. сколько потребуется, но это относится только к индифферентным веществам.

Если несколько лекарственных веществ выписывают в одной и той же дозе, то ее цифровую величину обозначают только один раз после названия последнего вещества. Для обозначения того, что отмеченное количество относится и ко всем перечисленным выше наименованиям, ставят знак *aa*, что значит «*ana*» - «поровну».

Количества веществ, входящих в пропись, указывают на правой стороне рецептурного бланка рядом с наименованием вещества (или на одну строку ниже).

В конце рецепта после обозначения *S.* (*Signa. Signetur.* - Обозначь. Пусть будет обозначено) дают предписание больному или медицинскому персоналу о способе употребления лекарственного средства. В этой части рецепта, называемой сигнатурой (*Signatura*), кратко и исчерпывающе указывают: 1) дозировку (по 1 порошку, по 1 таблетке, по 1 столовой ложке, по 20 капель и т.д.); 2) время и частоту приема лекарственного средства (сколько раз в день, до еды или после еды, на ночь и т.д.); 3) способ применения препарата (внутривенно, подкожно, вводить медленно и т.д.). Выдавая больным рецепт, врач должен подписать рецепт и поставить личную печать.

Рецепты на лекарственные средства, вызывающие лекарственную зависимость (наркоманию), включенные в специальный список (морфин, промедол, кокаин и др.), и приравненные к ним вещества независимо от вида лекарственной формы выписывают на специальных бланках установленного образца с приложением штампа, круглой печати лечебного учреждения и личной печати врача. Кроме того, должна быть подпись главного врача или заведующего отделением лечебного учреждения.

Если состояние больного требует немедленного применения лекарственного средства, то на рецепте слева сверху пишут «*Cito*» («Скоро») или «*Statim*» («Тотчас»). В этом случае лекарственное средство должно быть изготовлено и отпущено вне очереди.

Когда врач выписывает лекарство для себя, на рецепте пишут «*Pro auctore*» - «Для автора» или «*Pro me*» - «Для меня».

Иногда пользуются понятиями «официальные» и «магистральные» прописи (препараты, лекарственные формы). Под официальными¹ прописями понимают утвержденные Министерством здравоохранения РФ прописи готовых лекарственных средств. Такие препараты изготавливаются в основном фармацевтической промышленностью. Отдельные официальные препараты в небольших количествах готовят заранее в аптеках и на аптечных предприятиях. Большинство таких препаратов включено в Государственный реестр лекарственных средств.

Магистральные² прописи составляются по усмотрению врача. Соответствующие препараты готовят в аптеках непосредственно после получения рецепта.

Лекарственные формы могут быть дозированными (разделенными) и недозированными (неразделенными). В первом случае приводят дозу лекарственного средства (и если нужно, то *Constituens*) на один прием и затем обычно пишут «Выдай таких доз числом» - «*Da tales doses numero*» (*D.t.d.N.*). По таким рецептам в аптеке готовят или отпускают лекарства, разделенные на отдельные приемы. При недозированных прописях лекарственное средство выписывают общим количеством на все приемы. Его отпускают из аптеки неразделенным, и больной должен сам разделить его на число приемов, о чем в сигнатуре следует дать соответствующее разъяснение.

В рецептах допустимы сокращения, но только такие, которые не могут вызывать недоразумения. Сокращать слова следует на согласной букве. Например, «*Aqua destillata*» сокращается «*Aq. destill.*».

Кроме того, допускается ряд других сокращений:

aa - *ana* поровну

Ac. - *Acidum* кислота

amp. - ampulla ампула
Aq. - Aqua вода
But. - Butyrum масло (твердое)
comp. - compositus (a, um) сложный (ая, ое)
D. - Da (Detur) Выдай (Пусть будет выдано)
¹ От лат. officina - аптека.
² От лат. magister - учитель, наставник.
D.t.d. - Da (Dentur) tales doses Выдай (Пусть будут выданы)
такие дозы
D.S. - Da. Signa (Dentur. Выдай. Обозначь (Пусть будет
Signetur) выдано, обозначено)
Dec. - Decoctum отвар
dil. - dilutus разведенный
Emuls. - Emulsum эмульсия
Empl. - Emplastrum пластырь
Extr. - Extractum экстракт
f. - fiat образуется (образуются)
fol. - folium лист
gtts. - guttas капель (винительный падеж
множественного числа)
in amp. - in ampullis в ампулах
in caps. gel. - in capsulis в капсулах желатиновых gelatinosis
in caps. gel. el. - in capsulis в капсулах желатиновых эла-
gelatinosis elasticis стичных
in ch. cer. - in charta cerata в бумаге вощеной
in ch. paraff. - in charta в бумаге парафинированной
paraffinata
in tab. - in tabulettis в таблетках
Inf. - Infusum настой
Lin. - Linimentum линимент
Liq. - Liquor жидкость
M. - Misce Смешай.
M.D.S. - Misce. Da. Signa Смешай. Выдай. Обозначь
(Misceatur. Dentur. Signetur) (Пусть будет смешано, выдано,
обозначено)
M.f. - Misce ut fiat Смешай, чтобы образовалось
ml миллилитр
Mucil. - Mucilago слизь
N. - numero числом
Ol. - Oleum масло (жидкое)
pil. - pilula пилюля
Pulv. - Pulvis порошок
pulver. - pulveratus (a, um) порошковидный (ая, ое)
q.s. - quantum satis сколько потребуется
rad. - radix корень
Rp. - Recipe Возьми
Rep. - Repete (Repetatur) Повтори (Пусть будет повторено)
rhiz. - rhizoma корневище
S. - Signa. (Signetur.) Обозначь (Пусть будет обозначено)
sem. - semen семя
sicc. - siccus (a, um) сухой (ая, ое)
simpl. - simplex простой

Sir. - Sirupus сироп
Sol. - Solutio раствор
Steril.! - Sterilisa! (Sterilisetur!) Простерилизуй! (Пусть будет простерилизовано!)
supp. - suppositorium суппозиторий
Tab. - tabuletta таблетка
T-ra, Tinct. - Tinctura настойка
Ung. - Unguentum мазь
ut. f. pil. - ut fiant pilulae чтобы образовались пилюли
ut. f. supp. rect. - ut fiat чтобы образовался суппозито-suppositorium rectale рий ректальный

Б. ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К жидким лекарственным формам относятся растворы, слизи, эмульсии, суспензии, настои и отвары, настойки, жидкие экстракты, микстуры, линименты.

Растворы - Solutiones (Раствор - им. п. ед. ч. Solutio, род. п. ед. ч. Solutionis)

Раствором называют жидкую лекарственную форму, получаемую путем растворения твердого лекарственного вещества или жидкости в растворителе. В качестве растворителя чаще всего используют дистиллированную воду (Aqua destillata), реже - спирт этиловый 70%, 90%, 95% (Spiritus aethylicus 70%, 90%, 95%), глицерин (Glycerinum) и жидкие масла: вазелиновое, оливковое, персиковое (Oleum Vaselini, Oleum Olivarum, Oleum Persicorum). Соответственно выделяют водные, спиртовые, глицериновые и масляные растворы.

Истинные растворы всегда прозрачны, они не должны содержать взвешенных частиц и осадка. Растворы используют для наружного и внутреннего применения, а также для инъекций¹.

Растворы для наружного применения

К растворам для наружного применения относятся растворы, которые используют в качестве глазных и ушных капель и капель для закапывания в нос, а также для примочек, промываний, спринцеваний и т.п. Капли выписывают в количестве 5-10 мл, растворы для других целей - 50-100 мл.

¹ См. о лекарственных формах для инъекций.

Растворы выписывают в сокращенной и развернутой формах.

Сокращенную форму прописи растворов используют при выписывании водных растворов, а также масляных и спиртовых растворов, если выбор растворителя (жидкое масло или спирт определенной концентрации) определяется заводской технологией или предоставляется работнику аптеки.

При выписывании водных растворов после обозначения Rp.: (Возьми:) указывают в родительном падеже название лекарственной формы - Solutionis...(Раствора...), название лекарственного вещества, концентрацию раствора и (через тире) его количество в миллилитрах или граммах (характер раствора - водный - нигде не указывается). Далее следуют D.S. (Выдай. Обозначь) и сигнатура.

Концентрацию раствора обозначают одним из трех способов: чаще всего в процентах, реже (при больших разведениях) в отношениях (например, 1:1000, 1:5000 и т.п.) и совсем редко в массо-объемных соотношениях (например, 0,1-200 ml, 0,5-180 ml и т.п.).

Примеры рецептов

Выписать 500 мл 0,02% водного раствора фурацилина (Furacilinum) для промывания раны.

Концентрация раствора в процентах

Rp.: Solutionis Furacilini 0,02% - 500 ml

D.S. Для промывания раны. *Концентрация раствора в отношениях* Rp.: Solutionis Furacilini 1:5000 - 500 ml

D.S. Для промывания раны. *Концентрация раствора в массо-объемном соотношении* Rp.: Solutionis Furacilini 0,1 - 500 ml

D.S. Для промывания раны. При выписывании масляных или спиртовых растворов после указания лекарственной формы (Solutionis) и названия лекарственного вещества в родительном падеже следуют обозначение oleosae (масляного) или spirituosae (спиртового), а далее - концентрация и количество раствора, D.S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 100 мл 10% масляного раствора камфоры (Camphora) для растирания области сустава.

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 10% - 100 ml D.S. Для растирания области сустава.

2. Выписать 50 мл 1% спиртового раствора бриллиантового зеленого (Viride nitens) для смазывания пораженных участков кожи.

Rp.: Solutionis Viridis nitentis spirituosae 1% - 50 ml D.S. Для смазывания пораженных участков кожи.

Если раствор должен быть приготовлен с использованием в качестве растворителя какого-либо определенного жидкого масла или спирта определенной концентрации, возможна лишь *развернутая форма* прописи. При этом отдельно указывают растворяемое вещество и его количество, а затем - растворитель и его количество. Далее следуют M.D.S. (Misc. Da. Signa. - Смешай. Выдай. Обозначь) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 50 мл 10% раствора анестезина (Anaesthesinum) в масле вазелиновом (Oleum Vaselini) для нанесения на раневую поверхность.

Rp.: Anaesthesini 5,0

Olei Vaselini ad 50 ml

M.D.S. Наносить на раневую поверхность.

Частица «ad» означает «до». Она употребляется в развернутой прописи и обозначает, что растворитель следует добавить к растворяемому веществу до общего количества раствора.

В качестве глазных капель (Guttae ophthalmicae) могут быть использованы водные или масляные растворы лекарственных веществ. Эти растворы выписывают по тем же правилам, что и другие растворы для наружного применения. Назначают для закапывания в конъюнктивальный мешок по 1-2 капли.

Официальные растворы выписывают обычно без обозначения концентрации (указывают лишь название раствора и его количество).

Пример рецепта

Выписать 100 мл официального раствора перекиси водорода (Solutio Hydrogenii peroxidi diluta) для полоскания (1 столовую ложку раствора на стакан воды).

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxidi dilutae 100 ml D.S. Развести 1 столовую ложку в стакане воды. Для полоскания.

Растворы для внутреннего применения

Внутри растворы назначают обычно в количестве 5-15 мл (отмеряют градуированными стаканчиками или чайными, десертными или столовыми ложками), а также в каплях, которые перед употреблением разводят небольшим количеством воды или молока (масляные растворы).

1 чайная ложка содержит 5 мл водного раствора, 1 десертная ложка - 7,5 мл, 1 столовая ложка - 15 мл. В 1 мл водного раствора содержится 20 капель.

При выписывании растворов для приема внутрь их концентрацию вычисляют таким образом, чтобы в том объеме раствора, который выбран для разового применения, содержалась разовая лечебная доза лекарственного вещества.

Для выписывания рецепта необходимо определить концентрацию раствора и общее количество раствора.

Пример рецепта

Выписать раствор кальция хлорида (Calcii chloridum) на 5 дней с таким расчетом, чтобы, принимая его внутрь по 1 столовой ложке, больной получал по 1,5 г кальция хлорида. Назначить раствор по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 столовая ложка - 15 мл содержит 1,5 г вещества, т.е. концентрация раствора 10%.

Расчет количества раствора. Больной будет принимать раствор по 1 столовой ложке 4 раза в день в течение 5 дней, всего 20 столовых ложек. В 1 столовой ложке содержится 15 мл. Следовательно, общее количество раствора - 300 мл.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10% - 300 ml D.S. По 1 столовой ложке 4 раза в день.

Если объем раствора определен, вычисляют только концентрацию.

Примеры рецептов

1. Выписать 180 мл раствора натрия бромида (Natrii bromidum) с таким расчетом, чтобы, принимая внутрь по 1 столовой ложке, больной получал по 0,15 г натрия бромида. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 столовая ложка - 15 мл содержит 0,15 г натрия бромида, т.е. концентрация раствора 1%.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1% - 180 ml D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

2. Выписать 10 мл раствора атропина сульфата (Atropini sulfas) в такой концентрации, чтобы при назначении по 10 капель на прием больной получал 0,0005 г атропина сульфата. Назначить по 10 капель 3 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 10 капель - 0,5 мл содержит 0,0005 г атропина сульфата, т.е. концентрация раствора

0,1%.

Rp.: Solutionis Atropini sulfatis 0,1% - 10 ml

D.S. По 10 капель 3 раза в день. *Слизи - Mucilagines (Слизь - им. п. ед. ч. Mucilago, род. п. ед. ч. Mucilaginis)*

Слизи относятся к растворам высокомолекулярных соединений и представляют собой вязкие, клейкие жидкости.

Слизи получают путем растворения слизистых веществ растительного происхождения (например, камедей¹) или путем извлечения слизистых веществ из растительного сырья методом настаивания (слизь семян льна, слизь из корня алтея). Слизь получают также из крахмала при его обработке горячей водой.

Чаще всего применяют слизь камеди абрикосовой (Mucilago Gummi Armeniacae), слизь камеди аравийской (Mucilago Gummi arabici), слизь из корня алтея (Mucilago radice Althaeae) и слизь из крахмала (Mucilago Amyli).

Все слизи официнальны, поэтому концентрация каждой слизи определена и в рецептах не приводится; указывают лишь название слизи и ее количество.

Пример рецепта

Выписать микстуру, состоящую из 1,5 г хлоралгидрата (Chloralum hydratum) и 50 мл слизи из крахмала (Mucilago Amyli) с водой поровну. Назначить для одной клизмы. Rp.: Chlorali hydrati 1,5 Mucilaginis Amyli Aquae destillatae aa 25 ml M.D.S. Для одной клизмы. Слизь обычно применяют в качестве обволакивающих средств совместно с лекарственными средствами, которые оказывают раздражающее действие.

Слизи нередко вводят в состав микстур, которые содержат нерастворимые вещества. Благодаря густой (вязкой) консистенции слизи долго удерживают нерастворимые вещества во взвешенном состоянии.

Одновременно со слизями нельзя назначать спиртовые препараты, кислоты и щелочи, так как они изменяют консистенцию слизей.

Суспензии - Suspensiones (Суспензия - им. п. ед. ч. Suspensio, род. п. ед. ч. Suspensionis)

Суспензии² (взвеси) - жидкие лекарственные формы, в которых твердые мелкоизмельченные нерастворимые лекарственные вещества находятся во взвешенном состоянии в какой-либо жидкости.

Суспензии представляют собой дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды (вода, растительное масло, глицерин и

¹ Камедь - засохший на воздухе сок, выступающий из трещин стволов и ветвей некоторых растений (абрикоса обыкновенного, отдельных видов акаций и др.).

² От лат. suspensio - подвешивание.

т.п.) и дисперсной фазы (частицы твердых лекарственных веществ, практически не растворимые в данной жидкости).

От коллоидных растворов суспензии отличаются большими размерами взвешенных частиц (более 0,1 мкм). В зависимости от величины частиц различают тонкие (0,1-1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии.

Суспензии назначают для наружного и внутреннего употребления. Некоторые суспензии применяют парентерально. Суспензии вводят внутримышечно или в полости тела.

Суспензии выписывают в двух формах: сокращенной и развернутой.

Сокращенная форма прописи возможна тогда, когда дисперсионной средой суспензии является вода. Сокращенная форма прописи начинается с названия лекарственной формы - Suspensionis...(Суспензии...), далее указывают лекарственное вещество, концентрацию суспензии и ее количество. Затем следуют D.S.¹ и сигнатура. В сигнатуре указывают количество суспензии для разового применения, способ и частоту применения, а также отмечают: «Перед употреблением взбалтывать». Аптека отпускает готовые суспензии в упаковках с этикетками аналогичного содержания.

Пример рецепта

Выписать 10 мл водной суспензии, содержащей 0,5% гидрокортизона ацетата (Hydrocortisoni acetatis), для закапывания в глаз по 2 капли 4 раза в день. Перед употреблением взбалтывать.

Rp.: Suspensionis Hydrocortisoni acetatis 0,5% - 10 ml D.S. По 2 капли в глаз 4 раза в день. Перед употреблением взбалтывать.

Некоторые суспензии для наружного и внутреннего применения фармацевтическая промышленность выпускает в готовом виде, т.е. они официнальны. Такие суспензии выписывают только в сокращенной форме. При этом концентрацию суспензии можно не указывать, за исключением тех случаев, когда суспензия выпускается в разных концентрациях.

Пример рецепта

Выписать 100 мл суспензии гризеофульвина (Griseofulvini). Назначить по 1 десертной ложке 3 раза в день. Перед употреблением взбалтывать.

Rp.: Suspensionis Griseofulvini 100 ml

D.S. По 1 десертной ложке 3 раза в день. Перед употреблением взбалтывать.

¹ Если суспензия выпускается в ампулах (например, суспензия гидрокортизона ацетата), соответственно пишется D.t.d. N. in ampullis.

Магистральные суспензии, которые готовят не на дистиллированной воде, а на других формообразующих веществах (глицерин, масло вазелиновое и пр.), выписывают только в развернутой форме. При этом отдельно указывают все ингредиенты суспензии и их количества, после чего следуют M.f. suspensio (Misce ut fiat suspensio - Смешай, чтобы образовалась суспензия) и D.S.

Пример рецепта

Выписать 50 мл стерильной суспензии на вазелиновом масле (Oleum Vaselini), содержащей 0,5% трихомонацида (Trichomonacidum). Назначить для введения в мочевого пузырь по 10 мл. Перед употреблением взбалтывать. Rp.: Trichomonacidi 0,25 Olei Vaselini ad 50 ml M.f. suspensio Sterilisetur!

D.S. Вводить в мочевого пузырь по 10 мл. Перед употреблением взбалтывать.

Суспензии, состоящие более чем из двух ингредиентов, можно рассматривать как разновидность микстур (Mixture agitatae).

*Эмульсии для внутреннего применения*¹ - Emulsa ad usum internum (Эмульсия - им. п. ед. ч. Emulsum, род. п. ед. ч. Emulsi)

Эмульсия - это жидкая лекарственная форма, в которой не растворимые в воде жидкости (жирные масла, бальзамы) находятся в водной среде во взвешенном состоянии в виде мельчайших капель. Внешне эмульсии имеют сходство с молоком.

По способу приготовления эмульсии подразделяют на масляные (*Emulsa oleosa*) и семенные (*Emulsa seminalia*).

Масляные эмульсии готовят из жидких масел: касторового (*Oleum Ricini*), миндального (*Oleum Amygdalarum*), рыбьего жира трескового (*Oleum jecoris Aselli*) и др.

Для того чтобы из масла и воды образовалась эмульсия, необходимо эмульгировать масло, т.е. разделить его на мельчайшие капли. С этой целью масло смешивают со специальными веществами - эмульгаторами. В качестве эмульгаторов используют камеди, например камедь абрикосовую (*Gummi Armeniacaе*), а также желатозу (*Gelatosa*)².

Для оптимального эмульгирования берут 2 части масла, 1 часть эмульгатора и 17 частей воды. Если количество масла в рецепте не обозначено, то из 10 частей масла приготавливают 100 частей эмуль-

¹ Существуют и эмульсии для наружного применения (см. *Линименты*).

² Желатоза - продукт неполного гидролиза желатины.

сии. Так, если нужно 200 мл эмульсии, то берут 20 мл масла, 10,0 г желатозы и 170 мл воды.

Масляные эмульсии выписывают в сокращенной и развернутой формах.

В *сокращенной форме прописи* после названия лекарственной формы - *Emulsi...* (Эмульсии...) следуют название масла, его количество и (через тире) общее количество эмульсии.

В *развернутой форме прописи* отдельно указывают масло, эмульгатор и воду, обозначая их количество. После этого следует *M.f. emulsum* (*Misce ut fiat emulsum* - Смешай, чтобы образовалась эмульсия), что указывает на специальный процесс образования эмульсии. Латинская часть рецепта заканчивается обозначением *D.S.*

Примеры рецептов

Выписать 200 мл эмульсии из 30 мл рыбьего жира трескового (*Oleum jecoris Aselli*). Назначить на 2 приема. *Сокращенная пропись*

Rp.: *Emulsi olei jecoris Aselli 30 ml - 200 ml*

D.S. На 2 приема. *Развернутая пропись* Rp.: *Olei jecoris Aselli 30 ml Gelatosae 15,0 Aquae destillatae ad 200 ml M.f. emulsum D.S.* На 2 приема. Если соотношения ингредиентов эмульсии стандартны (2:1:17), то ее концентрацию можно не указывать (указывают только количество эмульсии).

В эмульсию могут быть включены различные лекарственные вещества. В таких случаях в полусокращенном¹ варианте прописи дополнительное вещество принято писать после эмульсии, а в развернутой прописи его пишут после тех ингредиентов, которые образуют эмульсию².

Примеры рецептов

Выписать 200 мл эмульсии из масла миндального (*Oleum Amygdalarum*) с прибавлением 0,2 г кодеина фосфата (*Codeini phosphas*). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Полусокращенная форма прописи

Rp.: *Emulsi olei Amygdalarum 200 ml Codeini phosphatis 0,2*

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

¹ Полусокращенной называют пропись, в которой один из ингредиентов (в данном случае эмульсия) приведен в сокращенной форме.

² Такие лекарственные формы по существу являются микстурами.

Развернутая форма прописи Rp.: *Olei Amygdalarum 20 ml*

Gummi Armeniacaе 10,0

Aquae destillatae ad 200 ml

Codeini phosphatis 0,2

M.f. emulsum

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

Семенные эмульсии получают путем растирания с водой семян сладкого миндаля, земляного ореха, тыквы и др. В таких семенах содержатся масла и слизистые вещества белковой природы, которые обладают эмульгирующими свойствами. В связи с этим при приготовлении семенных эмульсий специальные эмульгаторы не добавляют. Концентрация семенных эмульсий (отношение количества семян к общему количеству эмульсии) 1:10. Семенные эмульсии используют редко.

Настои и отвары - Infusa et Decocta (Настой - им. п. ед. ч. Infusum, род. п. ед. ч. Infusi, Отвар - им. п. ед. ч. Decoctum, род. п. ед. ч. Decocti)

Настоями и отварами называют жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из растительного сырья.

Настои чаще всего готовят из частей растений (табл. IV.1), биологически активные компоненты которых легко извлекаются (из листьев, цветков, травы). Реже настои приготавливают из плотных частей растений.

Таблица IV.1. Части растений, из которых готовят настои и отвары

Части растения	Им. п. ед. ч.	Род. п. ед. ч.
Кора	cortex	corticis
Корень	radix	radicis
Корневище	rhizoma	rhizomatis
Лист	folium	folii
Трава	herba	herbae
Цветок	flos	floris

Отвары обычно готовят из коры, корней и корневищ, иногда также из листьев (например, из листьев толокнянки).

Настои и отвары готовят в аптеках непосредственно перед выдачей больному. Они быстро разлагаются, поэтому их выписывают на 3-4 дня и рекомендуют хранить в прохладном месте.

Настои и отвары предназначены для внутреннего и реже для наружного применения (полоскания и т.п.). Если их назначают внутрь, то дозируют столовыми, десертными, чайными ложками и градуированными стаканчиками.

Настои и отвары выписывают только в сокращенной форме с указанием количества лекарственного сырья и общего количества настоя или отвара. После названия лекарственной формы - Infusi... (Настоя...), Decocti...(Отвара...) обязательно указывают части растения (листья, кора, корневище с корнями и др.), название растения, количество лекарственного сырья в граммах и (через тире) общее количество настоя или отвара. Далее следует D.S. (Выдай. Обозначь) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 180 мл настоя из 0,6 г травы термопсиса (herba Thermopsisidis). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi herbae Thermopsisidis 0,6-180 ml D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В ГФ принятые концентрации ряда настоев и отваров указаны в отношениях (например, 1:30 для настоев травы горичвета, корневища с корнями валерианы и др.). В этих случаях для выписывания настоев или отваров необходим пересчет концентрации в массо-объемную.

Пример рецепта

Выписать на 3 дня настой травы горичвета (herba Adonidis vernalis) в концентрации 1:30. Назначить по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Расчет для прописи. Прежде всего надо определить общее количество настоя. По 1 столовой ложке 4 раза в день на 3 дня - 12 столовых ложек, т.е. 180 мл. Затем следует

вычислить количество лекарственного сырья (травы горичвета). Концентрация настоя 1:30. Это значит, что из 1,0 г травы горичвета приготовят 30 мл настоя; для приготовления 180 мл настоя требуется 6,0 г лекарственного сырья.

Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0-180 ml D.S. По 1 столовой ложке 4 раза в день.

Из растительного сырья с невысокой активностью настои и отвары готовят в концентрации 1:10, т.е. на 10 частей отвара или настоя берут 1 часть растительного сырья. В этом случае количество растительного сырья в рецепте можно не указывать.

Пример рецепта

Выписать 200 мл отвара из коры дуба (cortex Quercus). Назначить для полоскания.

Rp.: Decocti corticis Quercus 200 ml D.S. Для полоскания.

В аптеке для приготовления 200 мл этого отвара возьмут 20,0 г коры дуба.

Настойки - Tincturae (Настойка - им. п. ед. ч. Tinctura, род. п. ед. ч. Tincturae)

Настойки представляют собой жидкие, прозрачные, более или менее окрашенные¹ спиртовые извлечения из растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

Настойки приготавливают путем настаивания растительного материала чаще всего на 70% спирте этиловом или путем растворения экстрактов.

Все настойки официнальны (их готовят на фармацевтических заводах). В отличие от настоев и отваров настойки являются устойчивой лекарственной формой. При обычной температуре, в хорошо закупоренных склянках, в защищенном от света месте настойки могут сохраняться долгое время.

Так как настойки официнальны, их приготовление определено заводской технологией. При выписывании настоек в рецептах не указывают ни части растений, ни концентрации. Пропись начинают с названия лекарственной формы - Tincturae...(Настойки...), затем следует название растения и указывается количество настойки. Дозируют настойки каплями - от 5 до 30 капель на прием в зависимости от активности настойки. Соответственно этому общее количество выписываемой настойки составляет 5-30 мл.

Пример рецепта

Выписать 25 мл настойки валерианы (Valeriana). Назначить по 25 капель на прием 3-4 раза в день.

Rp.: Tincturae Valerianae 25 ml

D.S. По 25 капель на прием 3-4 раза в день.

Когда назначают сочетание нескольких настоек (сложные настойки), то их берут поровну, если их терапевтическая доза одинакова.

Пример рецепта

Выписать 20 мл настойки ландыша (Convallaria) и настойки валерианы (Valeriana) поровну. Назначить по 20 капель 3 раза в день. Rp.: Tincturae Convallariae

Tincturae Valerianae aa 10 ml

M.D.S. По 20 капель на прием 3 раза в день.

¹ Название tinctura произошло от лат. tinctio - окрашивание.

Если дозы смешиваемых настоек различны, то одну настойку берут во столько раз меньше другой, во сколько раз ее однократная доза меньше однократной дозы другой настойки.

Настойки можно выписывать вместе с другими лекарственными веществами в виде микстур.

Экстракты - Extracta (Экстракт - им. п. ед. ч. Extractum, род. п. ед. ч. Extracti)

Экстракты представляют собой концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья.

В зависимости от консистенции различают экстракты жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты (им. п. ед. ч. - Extractum fluidum, род. п. ед. ч. - Extracti fluidi) представляют собой окрашенные жидкости, густые экстракты (им. п. ед. ч. - Extractum spissum, род. п. ед. ч. - Extracti spissi) - вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие экстракты (им. п. ед. ч. -

Extractum siccum, род. п. ед. ч. - Extractum sicci) - сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

В качестве экстрагента при получении жидких экстрактов используют спирт этиловый (обычно 70%), при получении густых экстрактов - воду (обычно с добавлением хлороформа, раствора аммиака), спирт этиловый, эфир. Сухие экстракты приготавливают путем высушивания густых экстрактов.

Концентрация жидких экстрактов обычно 1:1. Густые и сухие экстракты имеют более высокую концентрацию.

Все экстракты официнальны и изготавливаются заводским способом. При выписывании экстрактов ни название растительного сырья, ни концентрации экстрактов в рецепте не указывают.

После названия лекарственной формы - Extracti...(Экстракта...) следует название растения и обязательно указание вида экстракта - fluidi (жидкого), spissi (густого), sicci (сухого). Затем указывают количество экстракта. Далее следуют D.S. и сигнатура. Жидкие экстракты дозируют в каплях.

Пример рецепта

Выписать 20 мл экстракта крушины (Frangula) жидкого. Назначить по 20 капель 3 раза в день.

Rp.: Extracti Frangulae fluidi 20 ml

D.S. По 20 капель на прием 3 раза в день.

Густые и сухие экстракты выписывают в капсулах, порошках, таблетках, суппозиториях, пилюлях (см. соответствующие разделы).

Новогаленовы препараты

Новогаленовы препараты получают в результате специальной обработки растительного лекарственного сырья. Они представляют

собой водно-спиртовые, спирто-хлороформные и другие извлечения из лекарственного растительного сырья. Новогаленовы препараты отличаются от галеновых (настойки, экстракты) высокой очисткой от балластных веществ и содержат в основном сумму действующих веществ растения. В связи с этим их назначают не только для приема внутрь, но и для парентерального введения.

Новогаленовы препараты готовят фабрично-заводским путем. Каждый новогаленов препарат имеет специальное название.

Выпускают новогаленовы препараты для инъекций в ампулах, а для внутреннего применения - во флаконах. При выписывании таких препаратов в рецептуре указывают только их название и количество, так как они официнальны.

Пример рецепта

Выписать 15 мл адонизида (Adonisidum). Назначить по 15 капель 3 раза в день.

Rp.: Adonisidi 15 ml

D.S. По 15 капель 3 раза в день. *Микстуры - Mixturae*

Микстурами называют жидкие лекарственные формы, которые получают при растворении или смешивании в различных жидких основах (в воде, спирте, глицерине, растительных маслах и др.) нескольких твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей (растворы, настои, отвары, настойки, экстракты и т.п.). Микстуры содержат 3 ингредиента и более. Микстуры могут быть прозрачными, мутными и даже с осадком, перед употреблением такие микстуры следует взбалтывать, они носят название Mixturae agitandae (Микстуры, требующие взбалтывания). Назначают микстуры чаще всего внутрь, реже - наружно.

Микстуры обычно выписывают в развернутом варианте, т.е. в рецепте перечисляют все входящие в микстуру ингредиенты и их количества, а также по так называемой полусокращенной прописи. В таких случаях часть ингредиентов приводится в сокращенной форме. Это могут быть растворы, настои, отвары, эмульсии, слизи и т.п. Остальные ингредиенты перечисляют так же, как и в развернутом варианте. При выписывании микстур для

внутреннего употребления следует исходить из доз лекарственных веществ на один прием и числа приемов.

Примеры рецептов

1. Выписать 180 мл микстуры с содержанием по 0,015 г кодеина фосфата (Codeini phosphas) и 0,5 г калия бромида (Kalii bromidum) на прием.

Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Развернутая форма прописи Rp.: Codeini phosphatis 0,18 Kalii bromidi 6,0 Aquae destillatae ad 180 ml M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. *Полусокращенная пропись* Rp.: Codeini phosphatis 0,18

Solutionis Kalii bromidi 6,0-80 ml M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. 2. Выписать на 12 приемов микстуру, состоящую из настоя травы горичвета (herba Adonidis vernalis) 1:30 с прибавлением натрия бромида (Natrii bromidum) по 0,5 г и кодеина фосфата (Codeini phosphas) по 0,01 г на прием. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0-180 ml Natrii bromidi 6,0 Codeini phosphatis 0,12 M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. *Линименты* - *Linimenta* (*Линимент* - им. п. ед. ч. *Linimentum*, род. п. ед. ч. *Linimenti*)

Линименты¹ - это лекарственная форма для наружного применения. Большинство линиментов представляет собой однородные смеси в виде густых жидкостей.

В настоящее время ряд линиментов выпускают в готовом виде. Эти линименты выписывают в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 25 мл официального линимента синтомицина 5% (Linimentum Synthomycini 5%) для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Linimenti Synthomycini 5% - 25 ml

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Линименты-эмульсии и линименты-суспензии перед употреблением следует взбалтывать, о чем в сигнатуре рецепта делается соответствующее указание. Эти линименты отпускаются аптекой с этикеткой: «Перед употреблением взбалтывать».

Магистральные линименты выписывают в развернутой форме. После указания ингредиентов линимента и их количества пишут M.f. linimentum (Misce ut fiat linimentum - Смешай, чтобы образовался линимент) и D.S.

¹ Linimentum от лат. linere - втирать, намазывать.

Пример рецепта

Выписать линимент, состоящий из 20 мл хлороформа (Chloroformium) и 40 г масла беленного (Oleum Hyoscyami), для растирания области пораженного сустава. Rp.: Chloroformii 20 ml Olei Hyoscyami 40 ml M.f. linimentum

D.S. Для растирания области пораженного сустава.

2. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К мягким лекарственным формам относятся мази, кремы, пасты, суппозитории и пластыри.

Мази - *Unguenta* (*Мазь* - им. п. ед. ч. *Unguentum*, род. п. ед. ч. *Unguenti*).

Мази - мягкие лекарственные формы, имеющие вязкую консистенцию и назначаемые для наружного применения

Мази получают путем смешивания различных лекарственных веществ (basis) с формообразующими веществами (constituens), называемыми мазевыми основами.

В качестве мазевых основ обычно используют вещества или смеси веществ, обладающие высокой мажущей способностью, хорошо смешивающиеся, но не реагирующие с лекарственными веществами и не изменяющие своих свойств под влиянием света и воздуха.

Мази, как правило, являются недозированными лекарственными формами, поэтому в рецептах их выписывают общим количеством. Лишь при назначении в мазях веществ для резорбтивного действия мази следует выписывать дозированно, т.е. разделенными на отдельные (разовые) дозы.

Различают простые и сложные мази. Простыми считаются мази, состоящие только из двух ингредиентов: одного действующего и одного формообразующего вещества. Мази, включающие более двух ингредиентов, называют сложными.

В настоящее время большинство простых и сложных мазей выпускается фармацевтической промышленностью в готовом виде. Такие мази являются официальными и выписываются только в сокращенной форме без указания их состава и концентрации¹ лекарственных веществ. При этом пропись начинают с указания лекарственной формы, т.е. со слова «Unguenti» (род. п. ед. ч.).

¹ Если официальную мазь выпускают в разных концентрациях (например, ихтиоловая мазь - Unguentum Ichthyoli 10%, 20%), в рецепте указывают ее концентрацию.

Пример рецепта

Выписать 20,0 г официальной цинковой мази (Unguentum Zinci) для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Unguenti Zinci 20,0

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Аналогичным образом выписывают мази, имеющие коммерческие названия (например, Unguentum «Efcamonum»).

При прописывании в рецептах магистральных мазей руководствуются следующими правилами. Если необходимо выписать простую мазь, приготавливаемую на вазелине, обычно пользуются сокращенной, реже - развернутой формой прописи. При этом в сокращенной форме прописи концентрацию действующего вещества обычно указывают в процентах.

Примеры рецептов

Выписать 50,0 г мази на вазелине, содержащей 1% неомицина сульфата (Neomycini sulfas), для смазывания пораженных участков кожи.

Сокращенная пропись

Rp.: Unguenti Neomycini sulfatis 1% - 50,0

D.S. Смазывать пораженные участки кожи. *Развернутая пропись* Rp.: Neomycini sulfatis 0,5 Vaselini ad 50,0

M.f. unguentum

D.S. Смазывать пораженные участки кожи.

Если в рецепте мазевая основа не указана и мазь неофициальна, то ее готовят на вазелине. Для глазных мазей в таких случаях применяют основу, состоящую из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина сорта «для глазных мазей».

Все сложные и простые неофициальные мази, которые готовят не на вазелине, а на других мазевых основах, выписывают только в развернутой форме. Кроме того, развернуто принято выписывать простые мази, содержащие в качестве basis вещества, активность которых выражается не в единицах массы (весовых), а в единицах действия.

В развернутой форме прописи перечисляют все ингредиенты мази - действующее вещество, мазевую основу и указывают их количества; рецепт заканчивают предписанием M.f. unguentum (Miscе ut fiat unguentum - Смешай, чтобы образовалась мазь).

Примеры рецептов

1. Выписать 5,0 г мази на ланолине и вазелине (1:9), содержащей 20% сульфацил-натрия (Sulfacylum-natrium), для закладывания под веко 3 раза в день.

Rp.: Sulfacylum-natrii 1,0 Lanolini 0,4 Vaselini ad 5,0 M.f. unguentum

D.S. Закладывать под веко 3 раза в день. 2. Выписать 50,0 г мази, содержащей по 15 000 ЕД микогептина (Mycogheptinum) в 1,0 г, для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Mycogheptini 750 000 ED

Vaselini ad 50,0

M.f. unguentum

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Общее количество мазей для лечения поражений кожи и слизистых оболочек обычно составляет 20,0-100,0 г и более. Глазные мази принято выписывать в количестве не более 5,0-10,0 г.

Мази обычно отпускают из аптеки в банках или тубах. В рецептах каких-либо указаний относительно упаковки мазей не делают.

В большинстве случаев мази применяют для лечения поражений кожи и слизистых оболочек в расчете на местное действие. Вместе с тем входящие в состав мазей действующие вещества могут оказывать резорбтивное или рефлекторное действие.

Пасты - Pastae (Паста - им. п. ед. ч. Pasta, род. п. ед. ч. Pastae)

Пасты¹ - это разновидности мазей с содержанием порошкообразных веществ не менее 25% (близкие по консистенции к тесту). Количество порошкообразных веществ в пастах обычно не превышает 60-65%. При температуре тела пасты размягчаются.

Пасты дольше мазей удерживаются на месте приложения. Благодаря большому содержанию порошкообразных веществ пасты в отличие от мазей обладают выраженными адсорбирующими и подсушивающими свойствами.

Пасты относятся к числу недозированных лекарственных форм, поэтому их выписывают общим количеством. Магистральные пасты выписывают только в развернутой форме с указанием всех ингредиентов и их количеств. Рецепт заканчивают предписанием M.f. pasta (Misce ut fiat pasta - Смешай, чтобы образовалась паста).

Если порошкообразных веществ в пасте менее 25%, то добавляют один или несколько индифферентных порошков, таких, как крахмал (Amylum), цинка окись (Zinci oxydum), глина белая (Bolus alba) и др.

¹ От лат. pasta - тесто.

Пример рецепта

Выписать 50,0 г пасты на вазелине (Vaselinum), содержащей 20% йодоформа (Iodoformium), для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Iodoformii 10,0 Amyli

Zinci oxydi aa 5,0

Vasellini ad 50,0

M.f. pasta

D.S. Наносить на пораженные участки кожи. Некоторые пасты готовит фармацевтическая промышленность. Эти пасты выписывают в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 25,0 г официальной цинково-салициловой пасты (Pasta Zinci-salicylata) для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Pastae Zinci-salicylatae 25,0

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Суппозитории - Suppositoria (Суппозиторий - им.п.ед.ч. Suppositorium, вин.п.ед.ч. Suppositorium, вин.п.мн.ч. Suppositoria)

Суппозитории - дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела.

Различают суппозитории ректальные (свечи) - suppositoria rectalia, вагинальные - suppositoria vaginalia и палочки - bacilli.

В качестве constituens для приготовления суппозиторий используют вещества плотной консистенции, которые плавятся при температуре тела (не выше 37 °С), не обладают раздражающими свойствами, плохо всасываются через слизистые оболочки, не вступают в химическое взаимодействие с лекарственными веществами.

Наиболее подходящими основами для суппозиторий являются масло какао и жир коричневого японского. Кроме того, широкое применение в производстве свечей получили основы желатиноглицериновые (смесь желатина, глицерина и воды) и мыльноглицериновые (сплав медицинского мыла и глицерина).

Лекарственные вещества в суппозиториях применяют для местного, а в ректальных суппозиториях и для резорбтивного действия. В связи с этим при назначении в ректальных суппозиториях ядовитых и сильнодействующих веществ необходимо так же соблюдать высшие дозы, как для лекарственных форм, применяемых внутрь.

Ректальные суппозитории обычно имеют форму конуса или цилиндра с заостренным концом. Их масса колеблется от 1,1 до 4,0¹ г. Максимально допустимый диаметр 1,5 см. Если в рецепте масса ректальных суппозиториях не указана, то их изготавливают массой

3,0 г.

Вагинальные суппозитории по форме могут быть сферическими (шарики - globuli), яйцевидными (овули - ovula) или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии - pessaria).

Масса вагинальных суппозиториях от 1,5 до 6,0 г. Если в рецепте масса вагинальных суппозиториях не указана, то их обычно изготавливают массой 4,0 г.

В настоящее время большинство суппозиториях выпускают в готовом виде предприятия фармацевтической промышленности.

Суппозитории, выпускаемые фармацевтической промышленностью, как и все прочие официальные лекарственные формы, выписывают по сокращенной форме. Пропись начинают с указания лекарственной формы - Suppositorium... (Суппозиторий... - вин. п. ед. ч.). Далее после предлога cum (с) следуют название лекарственного вещества (в тв. п. ед. ч.) и его доза. Пропись заканчивается предписанием D.t.d.N. и сигнатурой.

Пример рецепта

Выписать 10 официальных ректальных суппозиториях, содержащих по 0,2 г ихтиола (Ichthyolum). Назначить по 1 суппозиторию утром и на ночь.

Rp.: Suppositorium cum Ichthyolo 0,2

D.t.d.N. 10

S. По 1 суппозиторию утром и на ночь.

В некоторых случаях официальным суппозиториях сложного состава дается коммерческое название, например суппозитории «Анузол», «Бетиол» и др.

При выписывании таких суппозиториях пропись ограничивается указанием лекарственной формы в вин. п. мн. ч. (Suppositoria), названия в именительном падеже и числа суппозиториях. Дозы лекарственных веществ в таком рецепте не приводят.

Пример рецепта

Выписать 10 суппозиториях «Бетиол» («Bethiolum»). Назначить по 1 суппозиторию 2 раза в день. Rp.: Suppositoria «Bethiolum» N. 10

D.S. По 1 суппозиторию 2 раза в день.

¹ Ректальные суппозитории, используемые в педиатрической практике, должны иметь массу 0,5-1,5 г.

Относительно редко ректальные и вагинальные суппозитории готовят в аптеках по магистральным прописям. Такие суппозитории выписывают в развернутой форме с перечислением всех ингредиентов и их доз. Дозы веществ (basis, constituens), входящих в состав суппозиториях, в рецепте можно указать из расчета как на один, так и на все суппозитории. Наиболее распространена форма прописи с указанием дозы ингредиентов из расчета на один суппозиторий.

В рецепте можно не указывать количество основы. В таком случае вместо количества формообразующего вещества следует писать q.s. (quantum satis - сколько потребуется).

Примеры рецептов

Выписать 6 ректальных суппозиториях, содержащих по 0,02 г промедола (Promedolum). Назначить по 1 суппозиторию при болях. *Прописи на один суппозиторий*

Rp.: Promedoli 0,02

Olei Cacao 3,0

M.f. suppositorium rectale

D.t.d.N. 6

S. По 1 суппозиторию при болях.

Rp.: Promedoli 0,02

Olei Cacao q.s.

ut f. suppositorium rectale

D.t.d.N. 6

S. По 1 суппозиторию при болях.

Прописи на все суппозитории Rp.: Promedoli 0,12

Olei Cacao 18,0

M.f. suppositoria rectalia N. 6

D.S. По 1 суппозиторию при болях.

Rp.: Promedoli 0,12 Olei Cacao q.s. ut f. suppositoria rectalia N. 6 D.S. По 1 суппозиторию при болях. *Палочки (bacilli)* как одна из разновидностей суппозиториев предназначаются для введения в мочеиспускательный канал, шейку матки, свищевые ходы и т.п. В настоящее время эта лекарственная форма применяется редко. Палочки изготавливают в форме цилиндров с заостренным концом в аптеке по магистральным прописям.

Палочки выписывают в развернутой форме, указывая не только ингредиенты и их дозы, но и размеры палочек.

Пример рецепта

Выписать 6 палочек длиной 5 см и толщиной 0,5 см, содержащих по 0,0005 г атропина сульфата (*Atropini sulfas*) в каждой, для введения в мочеиспускательный канал по одной палочке 1 раз в день.

Rp.: Atropini sulfatis 0,0005 Olei Cacao q.s.

ut fiat bacillus longitudine 5 cm et crassitudine 0,5 cm

D.t.d.N. 6

S. Вводить в мочеиспускательный канал по 1 палочке 1 раз в день.

3. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К твердым лекарственным формам относятся таблетки, драже, порошки, гранулы, пилюли.

Таблетки - Tabulettae (Таблетка - им. п. ед. ч. Tabuletta, вин. п. ед. ч. Tabulettam, вин. п. мн. ч. Tabulettas, тв. п. мн. ч. in tabulettis)

Таблетки представляют собой твердые дозированные лекарственные формы, получаемые прессованием лекарственных веществ или смесей лекарственных и вспомогательных веществ. Таблетки предназначаются преимущественно для приема внутрь. Некоторые виды таблеток используют для наружного применения (после растворения). Таблетки удобны: они долго сохраняются, маскируют неприятный вкус препаратов, компактны.

Таблетки изготавливает фармацевтическая промышленность с помощью специальных машин. В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, какао, раствор желатина, воду, спирт и др.

Долго хранившиеся таблетки перед употреблением проверяют на распадаемость.

Таблетки выписывают без указания *constituens* независимо от дозы лекарственного средства. Это объясняется тем, что их изготавливают заводским способом по стандартным прописям с применением соответствующих наполнителей.

При выписывании лекарственных веществ в таблетках можно пользоваться двумя формами прописи. Наиболее распространена пропись, в которой указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу, далее следует предписание о числе назначаемых таблеток - D.t.d.N.... in tabulettis (Выдай такие дозы числом... в таблетках).

Второй вариант прописи таблеток начинается с указания лекарственной формы, т.е. со слова *Tabulettam* (вин. п. ед. ч.), затем указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу. Пропись заканчивают обозначением числа таблеток - D.t.d.N... (Выдай такие дозы числом...) и сигнатурой.

Магистральных прописей таблеток не существует.

Примеры рецептов

Выписать 12 таблеток, содержащих по 0,00025 г дигоксина (Digoxinum). Назначить по 1 таблетке 2 раза в день. *1-й вариант*

Rp.: Digoxini 0,00025

D.t.d.N. 12 in tabulettis S. По 1 таблетке 2 раза в день. *2-й вариант*

Rp.: Tabulettam Digoxini 0,00025

D.t.d.N. 12

S. По 1 таблетке 2 раза в день. Таблетки, имеющие в своем составе два лекарственных вещества и более, выписывают по приведенным выше вариантам.

Примеры рецептов

Выписать 6 таблеток, содержащих по 0,3 г парацетамола (Paracetamolum), 0,03 г кофеина (Coffeinum) и 0,08 г кодеина (Codeinum). Назначить по 1 таблетке при головной боли.

1-й вариант

Rp.: Paracetamoli 0,3

Coffeini 0,03 Codeini 0,08

D.t.d.N. 6 in tabulettis S. По 1 таблетке при головной боли. *2-й вариант*

Rp.: Tabulettam Paracetamoli 0,3

et Coffeini 0,03

cum Codeino 0,08

D.t.d.N. 6

S. По 1 таблетке при головной боли. Некоторые таблетки, в состав которых входит несколько лекарственных веществ, известны под специальным коммерческим названием, например, таблетки «Аэрон», таблетки «Пенталгин» (Tabulettae «Aeronum», Tabulettae «Pentalginum»). При выписывании таких таблеток пропись начинают с названия лекарственной формы: Tabulettas (таблетки - вин. п. мн. ч.). Затем указывают название таблеток в именительном падеже и их число.

Пример рецепта

Выписать 20 таблеток «НикOVERин» (Nicoverinum)). Назначить по 1 таблетке 2 раза в день.

Rp.: Tabulettas «Nicoverinum» N. 20 D.S. По 1 таблетке 2 раза в день.

Драже - Dragee (Драже - вин. п. ед. ч. Dragee)

Драже - твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже изготавливают заводским способом.

В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, пшеничную муку, какао, шоколад, пищевые лаки, красители и др. Масса драже не должна превышать 1,0 г.

ГФ предусматривает испытания драже на распадаемость, а также количественное определение входящих в них веществ.

Драже выпускают в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и удобной для отпуска.

Существует только одна форма прописи драже: пропись начинается с указания лекарственной формы (Dragoe - вин. п. ед. ч.), затем следуют название лекарственного вещества, его разовая доза, обозначение числа драже (D.t.d.N.) и сигнатура.

Пример рецепта

Выписать 20 драже, содержащих по 0,05 г диазолина (Diazolinum). Назначить по 1 драже 2 раза в день. Rp.: Dragoe Diazolini 0,05

D.t.d.N. 20

S. По 1 драже 2 раза в день.

Для пролонгирования действия некоторых лекарственных веществ из них изготавливают микродраже. Это небольшие, покрытые тонкой защитной пленкой гранулы, получаемые методом дражирования. В качестве самостоятельной лекарственной формы микродраже обычно не применяют. Их используют главным образом при производстве таблеток, спансул и некоторых других лекарственных форм.

Порошки - Pulveres (Порошок - им. п. ед. ч. Pulvis, под. п. ед. ч. Pulveris)

Порошки - это твердая сыпучая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения. В порошке можно выписать различные синтетические препараты, продукты жизнедеятельности некоторых микроорганизмов (антибиотики), вещества растительного и животного происхождения.

В порошках не выписывают гигроскопичные вещества, которые при взаимном смешивании образуют влажные массы и жидкости, легко разлагаются или дают взрывчатые смеси.

Различают: 1) порошки простые (состоящие из одного вещества) - *pulveres simplices*; 2) порошки сложные (состоящие из двух ингредиентов и более) - *pulveres compositi*; 3) порошки, разделенные на отдельные дозы, - *pulveres divisi*; 4) порошки неразделенные - *pulveres indivisi*.

Порошки для наружного применения выписывают не разделенными на дозы. Это мельчайшие порошки (*pulveres subtilissimi*) для нанесения на раневые поверхности и слизистые оболочки. Степень измельчения имеет определенное значение. Так, мельчайшие порошки при местном применении не вызывают механического раздражения, обладают большой адсорбирующей поверхностью.

Такие порошки выписывают в количестве от 5,0 до 100,0 г и более. В рецепте указывают название лекарственного препарата, его общее количество и степень измельчения.

Примеры рецептов

Пропись простого неразделенного порошка

1. Выписать 20,0 г мельчайшего порошка стрептоцида (*Streptocidum*) для нанесения на рану.

Rp.: *Streptocidi subtilissimi* 20,0

D.S. Для нанесения на рану. *Пропись сложного неразделенного порошка*

2. Выписать мельчайший порошок, содержащий 125 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли (*Benzylpenicillinum-natrium*) и 5,0 г этазола (*Aethazolum*), для вдвухивания в нос.

Rp.: *Benzylpenicillinum-natrii* 125 000 ED *Aethazoli* 5,0 M.f. *pulvis subtilissimus* D.S. Для вдвухивания в нос. Если лекарственное средство является лишь частью сложного порошка для присыпки (*Aspersio*), а остальное количество порошка составляют индифферентные вещества, возможна сокращенная пропись присыпки. Промышленность выпускает 2 и 5% присыпку амиказола.

Пример рецепта

Выписать 10,0 г 2% присыпки амиказола (*Amycazolium*) для нанесения на пораженные участки кожи. Rp.: *Aspersiois Amycazoli* 2% - 100,0

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Порошки для внутреннего применения могут быть неразделенными и разделенными. В виде неразделенных порошков назначают вещества, точность дозировки которых не имеет большого значения (например, натрия сульфат, магния окись).

Пример рецепта

Выписать 30,0 г магния окиси (*Magnesii oxydum*). Назначить по 1/4 чайной ложки 2 раза в день.

Rp.: *Magnesii oxydi* 30,0

D.S. По 1/4 чайной ложки 2 раза в день.

Порошки для внутреннего применения обычно выписывают разделенными на отдельные дозы. В рецепте при этом указывают лекарственное вещество с обозначением разовой дозы. Затем дается указание фармацевту о числе порошков: D.t.d.N... (*Dentur tales doses numero* - Пусть будут выданы такие дозы числом...).

В случае выписывания сложных порошков в рецепте указывают M.f. *pulvis* (*Misce ut fiat pulvis* - Смешай, чтобы образовался порошок).

Средняя масса разделенного порошка может колебаться от 0,3 до 0,5 г. Масса порошка должна быть не менее 0,1 г и не более 1,0 г.

При выписывании лекарственных веществ, доза которых меньше 0,1 г, для увеличения массы порошка добавляют индифферентные вещества - чаще всего сахар (*Saccharus*) обычно в количестве 0,3 г для получения средней массы порошка.

К порошкам растительного происхождения (из листьев, корней и других частей растений) индифферентные вещества добавляют тогда, когда масса порошка менее 0,05 г. Пропись порошков растительного происхождения начинают со слова Pulveris (порошка), затем указывают часть растения, его название (например, Pulveris radices Rhei) и дозу.

Примеры рецептов

Пропись простого разделенного порошка

1. Выписать 24 порошка панкреатина (Pancreatinum) по 0,6 г. Назначить по 1 порошку 3 раза в день после еды.

Rp.: Pancreatini 0,6

D.t.d.N. 24

S. По 1 порошку 3 раза в день после еды. *Пропись сложного разделенного порошка*

2. Выписать 10 порошков, содержащих по 0,02 г папаверина гидрохлорида (Papaverini hydrochloridum) и 0,01 г фенобарбитала (Phenobarbitalum). Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02

Phenobarbitali 0,01

Sacchari 0,3 M.f. pulvis D.t.d.N. 10

S. По 1 порошку 3 раза в день. Летучие и гигроскопичные порошки отпускают в упаковке из пергамента, воценой (Charta cerata) или парафинированной бумаги (Charta paraffinata), что указывают в рецепте (D.t.d. N. in charta cerata).

4. КАПСУЛЫ

Капсулы - Capsulae (Капсула - им. п. ед. ч. Capsula, род. п. ед. ч. Capsulis)

Капсулы представляют собой оболочки для дозированных порошкообразных, пастообразных, гранулированных или жидких лекарственных веществ, принимаемых внутрь.

В капсулах выпускают лекарственные препараты с неприятным вкусом, запахом или раздражающим действием.

Капсулы бывают желатиновые и полимерные.

Капсулы желатиновые - Capsulae gelatinosae бывают: а) мягкие, или эластичные, - Capsulae gelatinosae molles s. elasticae; б) твердые - Capsulae gelatinosae durae; в) с крышечками - Capsulae gelatinosae operculatae.

Мягкие и твердые желатиновые капсулы имеют шарообразную, яйцевидную или продолговатую форму и вмещают 0,1-0,5 г лекарственных веществ.

Капсулы с крышечками представляют собой открытые с одной стороны и округлые с закрытого конца цилиндры, свободно входящие один в другой без зазоров.

Для получения желатиновых капсул, устойчивых к действию желудочного сока и распадающихся в кишечнике, их обрабатывают парами раствора формальдегида или его спиртовым раствором. Такие капсулы называются глютоидными (Capsulae glutoidales).

При выписывании лекарственных веществ в капсулах в рецепте необходимо указать: отпустить в желатиновых капсулах (in capsulis gelatinosis).

Примеры рецептов

1. Выписать 20 порошков, содержащих по 0,1 г бромкамфоры (Bromcamphora) и 0,05 г хинидина сульфата (Chinidini sulfas) в желатиновых капсулах. Назначить по 1 капсуле 2 раза в день. Rp.: Bromcamphorae 0,1 Chinidini sulfatis 0,05 M.f. pulvis

D.t.d.N. 20 in capsulis gelatinosis

S. По 1 капсуле 2 раза в день. 2. Выписать 15 желатиновых эластичных капсул, содержащих по 1,0 г масла касторового (Oleum Ricini). Назначить все капсулы в течение 30 мин.

Rp.: Olei Ricini 1,0

D.t.d.N. 15 in capsulis gelatinosis elasticis S. Принять все капсулы в течение 30 мин.

5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Инъекции предполагают парентеральное - подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, субарахноидальное введение лекарственных средств.

Для инъекций используют различные лекарственные формы. Для подкожного введения чаще применяют водные растворы, для внутримышечного - водные и масляные растворы, а также суспензии, для внутривенного - водные растворы.

Нередко растворы или суспензии для инъекций готовят непосредственно перед введением. В этих случаях лекарственные вещества для инъекций выписывают и отпускают в ампулах или флаконах в сухом виде (в виде порошка, лиофилизированной массы) и растворяют или разводят перед употреблением.

В качестве растворителей для инъекционных растворов чаще используют воду для инъекций, некоторые растительные масла, иногда разведенный спирт этиловый (до 33%).

Лекарственные формы для инъекций (pro injectionibus) должны быть стерильными, стойкими, апирогенными (не вызывать повышения температуры тела), свободными от механических примесей и в ряде случаев изотоничными.

Стерильность лекарственных форм для инъекций достигается либо их стерилизацией, либо изготовлением в асептических условиях.

В медицинской практике для инъекций используют в основном формы промышленного производства: ампулы, флаконы¹.

Реже лекарственные формы для инъекций готовят в аптеке. Обычно это растворы для инъекций, которые отпускают в герметически закупоренных флаконах (склянках) вместимостью 5-1000 мл. На флаконы наклеивают этикетки «Стерильно».

¹ Из других форм для инъекций следует указать шприц-тюбики (им. п. ед. ч. spritz-tubula, тв. п. ед. ч. spritz-tubulis). Это полиэтиленовые шприцы, соединенные с иглами (игла закрыта герметическим колпачком). Шприц-тюбики предназначены для одноразового использования при оказании неотложной помощи в полевых условиях и т.п.

Лекарственные формы в ампулах выписывают следующим образом. При выписывании в ампулах сухого вещества (порошки, лиофилизированные массы) указывают название вещества и его количество в одной ампуле. Затем следуют D.t.d.N. ... in ampullis (Выдай таких доз числом... в ампулах), S. и сигнатура. В сигнатуре указывают порядок растворения (разведения) вещества, путь введения раствора (суспензии), время инъекций. Никаких указаний о стерилизации вещества не дают.

Пример рецепта

1. Выписать 6 ампул винкристина (Vincristinum), содержащих по 0,005 г препарата, для внутривенного введения по 0,005 г 1 раз в неделю, предварительно растворив содержимое ампулы в 5 мл изотонического стерильного раствора натрия хлорида.

Rp.: Vincristini 0,005

D.t.d.N. 6 in ampullis

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

При выписывании в ампулах растворов, суспензий сначала указывают лекарственную форму Solutionis ... (Раствора...), Suspensionis... (Суспензии...), затем - название лекарственного вещества, характер раствора (если это необходимо), концентрацию раствора или суспензии в процентах (другие обозначения концентрации в данном случае не приняты) и количество. После этого следует D.t.d.N. ... in ampullis (Выдай таких доз числом ... в ампулах), S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 10 ампул, содержащих по 50 мл 40% раствора глюкозы (Glucosum), для внутривенного введения по 50 мл.

Rp.: Solutionis Glucosi 40% - 50 ml D.t.d.N. 10 in ampullis S. Для внутривенного введения по 50 мл.

2. Выписать 6 ампул, содержащих по 1 мл 2,5% суспензии дезоксикортикостерона триметилацетата (*Desoxycorticosteroni trimethylacetatis*), для введения по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2 нед.

Rp.: *Suspensionis Desoxycorticosteroni trimethylacetatis 2,5% - 1 ml D.t.d.N. 6 in ampullis*

S. Вводить по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2 нед. Кроме указанных лекарственных форм, в ампулах выписывают новогаленовы препараты (см. ниже пример 1), жидкие органопрепараты (см. пример 2), растворы лекарственных веществ, выпускаемые промышленностью и имеющие определенное название (см. пример 3).

Во всех случаях после Rp.: указывают только название препарата и его количество. Далее следуют D.t.d.N. ... in ampullis, S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл новогаленова препарата дигален-нео (*Digalen-neo*). Назначить для подкожного введения по 1 мл 1 раз в день.

Rp.: *Digalen-neo 1 ml D.t.d.N. 10 in ampullis* S. Вводить подкожно по 1 мл 1 раз в день.

2. Выписать 12 ампул, содержащих по 1 мл (5 ЕД) жидкого органопрепарата питуитрина (*Pituitrinum*), для подкожного введения по 1 мл 1 раз в день.

Rp.: *Pituitrini 1 ml (5 ED)*

D.t.d.N. 12 in ampullis

S. Вводить подкожно по 1 мл 1 раз в день.

3. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл кордиамина (*Cordiaminum*), для введения по 1 мл подкожно 2 раза в день.

Rp.: *Cordiamini 1 ml*

D.t.d.N. 10 in ampullis

S. Вводить подкожно по 1 мл 2 раза в день.

Многие лекарственные средства для инъекций (порошки, растворы, суспензии и др.) выпускают во флаконах. Флаконы удобны тем, что в них можно *ex tempore*, т.е. непосредственно перед применением, асептически готовить (растворять, разводить) лекарственные средства. Кроме того, содержимое флакона можно вводить в несколько приемов, сохраняя стерильность препарата.

При выписывании флаконов в рецептах соблюдают в общем те же правила, что и при выписывании лекарств в ампулах. Отличие заключается в том, что после D.t.d.N. ... никаких обозначений не делают (слово «флакон» нигде не упоминается).

Примеры рецептов

1. Выписать 12 флаконов, содержащих по 500 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли (*Benzylpenicillinum-natrium*), для внутримышечного введения по 500 000 ЕД 4 раза в сутки. Содержимое флакона разводить 2 мл 0,5% раствора новокаина.

Rp.: *Benzylpenicillinum-natrii 500 000 ED*

D.t.d.N. 12

S. Содержимое флакона развести 2 мл 0,5% раствора новокаина.

Вводить внутримышечно по 500 000 ЕД 4 раза в сутки.

2. Выписать 6 флаконов, содержащих по 5 мл 2,5% суспензии гидрокортизона ацетата (*Hydrocortisoni acetatis*), для введения в полость пораженного сустава по 1,5 мл 1 раз в неделю.

Rp.: *Suspensionis Hydrocortisoni acetatis 2,5% - 5 ml*

D.t.d.N. 6

S. Вводить по 1,5 мл в полость пораженного сустава 1 раз в неделю.

3. Выписать 6 флаконов, содержащих по 5 мл (40 ЕД в 1 мл) инсулина (*Insulinum*), для подкожного введения по 0,5 мл (20 ЕД) 2 раза в день.

Rp.: *Insulini 5 ml (a 40 ED - 1 ml)*

D.t.d.N. 6

S. Вводить под кожу по 0,5 мл 2 раза в день.

При выписывании тех лекарственных форм для инъекций, которые изготавливают в аптеках (обычно растворы), в рецепте обязательно указание о стерилизации. После обозначения

лекарства отмечают Sterilisetur! (Пусть будет простерилизовано!) Если лекарство содержит несколько ингредиентов, после их перечисления пишут - M. Sterilisetur! Затем следуют D.S. и сигнатура.

Примеры рецептов

1. Выписать по 500 мл 0,9% стерильного изотонического раствора натрия хлорида (Solutio Natrii chloridi isotonica 0,9%) для внутривенного капельного введения.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi isotonicae 0,9% - 500 ml Sterilisetur!

D.S. Для внутривенного капельного введения.

2. Выписать 200 мл 0,25% стерильного раствора новокаина (Novocainum) на 0,6% растворе натрия хлорида (Natrii chloridum) для инфильтрационной анестезии.

Rp.: Novocaini 0,5

Solutionis Natrii chloridi 0,6% - 200 ml M. Sterilisetur!

D.S. Для инфильтрационной анестезии. Если в состав лекарственной формы для парентерального введения входят вещества, легко разлагающиеся при нагревании, например раствор адреналина, то их добавляют асептически после стерилизации основного раствора. При этом в рецепте пишут Adde aseptice (Добавь асептично).

Пример рецепта

Выписать 500 мл 0,25% раствора лидокаина (Lidocainum) на изотоническом 0,9% растворе натрия хлорида (Natrii chloridum)

с добавлением 30 капель 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (Adrenalini hydrochloridum). Для инфильтрационной анестезии. Rp.: Lidocaini 1,25

Solutionis Natrii chloridi isotonicae 0,9% ad 500 ml

M. Sterilisetur!

Adde aseptice

Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtts XXX M.D.S. Для инфильтрационной анестезии.

6. РАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекарственные формы, приведенные в этой главе, - пленки глазные и аэрозоли представляют собой относительно новые лекарственные формы, которые достаточно широко используют в современной медицинской практике.

Пленки глазные - Membranulae ophthalmicae (Пленки глазные - им. п. ед. ч. Membranulae ophthalmicae, s. Lamellae; вин. п. ед. ч. Membranulas ophthalmicas, s. Lamellas)

Пленки глазные - это стерильные полимерные пленки размером 9x4,5x0,35 мм, содержащие лекарственные вещества в определенных дозах и растворимые в слезной жидкости. В герметически закрытых флаконах такие пленки сохраняют стабильность до 1 года.

Пленка, помещенная на конъюнктиву глаза, быстро смачивается слезной жидкостью. Начинается постепенное растворение полимера. Раздражения конъюнктивы при этом не происходит. Зрение также не нарушается, так как коэффициенты рефракции полимерного раствора и слезной жидкости одинаковы.

Терапевтическая концентрация лекарственных веществ в конъюнктивальном мешке при применении пленок глазных может сохраняться в течение 24 ч и более.

По сравнению с глазными каплями пленки глазные имеют следующие преимущества: позволяют несколько более точно дозировать лекарственные средства и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата, легче сохраняют стерильность, более стабильны.

В настоящее время в медицинской практике используют пленки глазные (Membranulae ophthalmicae), содержащие пилокарпина гидрохлорид (cum Pilocarpini hydrochlorido), атропина сульфат (cum Atropini sulfate), флореналь (cum Florenalo), сульфацил натрия (cum Sulfapyridazinum-natrio), неомицина сульфат (cum Neomicini sulfate), дикаин (cum Dicaino) и др.

Выписывают пленки глазные в сокращенной форме.

Пример рецепта

Выписать 30 пленок глазных, содержащих пилокарпина гидрохлорид (*Membranulae ophthalmicae cum Pilocarpini hydrochlorido*). Помещать по 1 пленке за край нижнего века 1 раз в сутки ежедневно.

Rp.: Membranulas ophthalmicas cum Pilocarpini hydrochlorido N. 30 D.S. Помещать по 1 пленке за край нижнего века ежедневно.

Аэрозоли - Aerosola (Аэрозоль - им. п. ед. ч. Aerosolum, вин. п. ед. ч. Aerosolum)

Аэрозоли¹ - аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой являются воздух, газ или смесь газов, а дисперсионной фазой - частицы твердых или жидких веществ величиной от 1 мкм до нескольких десятков микрометров.

В медицинской практике используют аэрозоли, представляющие собой пары летучих жидких или твердых лекарственных веществ. Примером могут служить смеси летучих лекарственных средств, выпускаемые в карманных ингаляторах для индивидуального пользования, например «Ингакамф» (применяется при ринитах).

В лечебных учреждениях с помощью специальных стационарных ингаляторов аэрозоли лекарственных веществ (например, антибиотиков) получают путем их диспергирования паром или сжатым воздухом.

В последние годы все большее применение получают небольшие аэрозольные баллоны с клапанным устройством и распылительной головкой. Внутри баллона находится лекарственный препарат (раствор, эмульсия, суспензия и др.) и пропеллент, т.е. эвакуирующий (выталкивающий) газ. Смесь находится в баллоне под давлением (обычно 2-3 атм) и выделяется в виде аэрозоля при нажатии клапана. Преимущества аэрозольных баллонов состоят в удобстве применения, портативности, защите лекарственного препарата от высыхания, загрязнения. Кроме того, баллоны нередко снабжены дозирующим устройством. В медицинской практике аэрозоли используют либо для ингаляции, либо для наружного применения.

Для ингаляций применяют аэрозоли с размером частиц 0,5-10 мкм. В первую очередь это лекарственные аэрозоли для лечения заболеваний легких и верхних дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхиты и др.). К таким препаратам относятся «Эфатин», «Камфомен» и др.

Аэрозоли выписывают в сокращенной форме.

¹ Aer (греч.) - воздух, solutio (лат.) - раствор.

Пример рецепта

Выписать одну упаковку аэрозоля «Беродуал» (*Aerosolum «Berodual»*). Проводить 3 ингаляции в сутки.

Rp.: Aerosolum «Berodual» N. 1 D.S. По 3 ингаляции в сутки.

Для наружного применения используют аэрозольные препараты в форме растворов, линиментов, пены, пластической пленки и др. Такие препараты применяют в дерматологии, хирургии, гинекологии.