

Фармакодинамика.

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

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

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

1. Взаимодействие препарата с рецепторами.

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

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

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

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

Антагонизм бывает двух видов:

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

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

Синергизм – взаимное усиление фармакологического эффекта одного ЛС другим.

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

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

2. Действие ЛС на активность ферментов.

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

3. Взаимодействие с биомембранами.

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

4. Взаимодействие ЛС с ЛС.

По принципу действия антидотов. (см. выше)

Виды действия лекарств.

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

Нежелательное: - побочное;

- аллергическое;
- токсическое.

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

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

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

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

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

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

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

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

Канцерогенное действие – способность веществ вызывать образование злокачественных опухолей.

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

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

Виды доз.

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

Среднетерапевтическая – доза препарата, которая вызывает оптимальный лечебный эффект.

Высшая терапевтическая – доза, которая вызывает наибольший фармакологический эффект.

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

Токсическая - доза, при которой возникают симптомы отравления.

Смертельная – доза, которая вызывает смерть.

Разовая – pro dosi – доза на один прием.

Курсовая – доза на курс лечения.

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

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

Действие лекарств при их повторном введении в организм.

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

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

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

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

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

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

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

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

Пути введения ЛС в организм.

От пути введения препарата в организм зависит:

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

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

К достоинствам энтерального пути введения:

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

К энтеральному пути относятся:

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

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

К достоинствам парентерального пути относятся:

- достижение точной дозировки;
- быстрая реализация эффекта ЛС.

К парентеральному пути относятся:

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

Характеристика отдельных этапов фармакокинетики.

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

Скорость всасывания ЛС зависит от:

- лекарственной формы препарата;
 - степени растворимости ЛС в жирах или в воде;
 - дозы или концентрации ЛС;
 - пути введения;
 - интенсивности кровоснабжения органов и тканей.
- Скорость всасывания при пероральном применении ЛС зависит от:
- pH среды в различных отделах ЖКТ;
 - характера и объема содержимого желудка;
 - микробной обсемененности кишок;
 - активности пищевых ферментов;
 - состояния моторики ЖКТ;
 - интервала между приемом лекарства и пищи.

Процесс всасывания ЛС характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

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

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

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

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

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

Связанная часть ЛС с транспортным белком определяет:

- силу фармакологического действия лекарства;
- продолжительность фармакотерапевтического действия.

Места связывания белка являются общими для многих веществ.

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

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

3. Распределение лекарств в организме.

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

На характер распределения лекарств в организме влияют следующие факторы:

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

Основными местами распределения ЛС в организме являются:

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

Фармакокинетический параметр, характеризующий этап распределения:

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

4. Биотрансформация (метаболизм).

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

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

Биотрансформация осуществляется в 2 фазы.

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

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

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

5. Выведение (экскреция).

Является завершающим этапом фармакокинетики, в процессе которого лекарство в виде метаболитов или в неизменном виде выводятся из организма с одним из экскретов. Чаще всего ЛС выводятся из организма с мочой, желчью, выдыхаемым воздухом, слюной, потом, грудным молоком. Наибольший удельный вес экскреции приходится на почки. При этом реализуются следующие механизмы:

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

Основные фармакокинетические параметры:

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

Лекарственные средства, влияющие на мускарин- и никотинчувствительные холинорецепторы.

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

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

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

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

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

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

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

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

- одышка.

Антихолинэстеразные средства.

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

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

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

Показания к применению.

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

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

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

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

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

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

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

Блокируя м-холинорецепторы, атропин вызывает:

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

Показания к применению атропина.

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

Побочные эффекты атропина.

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

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

Помощь при отравлении атропином.

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

Лекарственные средства, влияющие на никотиночувствительные холинорецепторы

Н-холинорецепторы имеют разнообразную локализацию и принимают участие в:

- передаче эфферентных импульсов в вегетативных ганглиях;
- передаче эфферентных импульсов в мозговом слое надпочечников;
- передаче эфферентных импульсов в нервно-мышечных синапсах;

- в хеморецепции и генерации афферентных импульсов в каротидном клубочке;
 - в межнейронной передаче возбуждения в ЦНС.
- Чувствительность н-холинорецепторов разной локализации к химическим соединениям неодинакова, на чем и основана возможность получения веществ:
- с преимущественным влиянием на ЦНС - *дыхательные аналептики*;
 - с преимущественным влиянием на вегетативные ганглии - *ганглиоблокаторы* ;
 - с преимущественным влиянием на холинорецепторы нервно-мышечных синапсов - *миорелаксанты (курареподобные средства)*.

Ганглиоблокаторы.

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

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

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

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

Миорелаксанты.

Механизм действия курареподобных веществ

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

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

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

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

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

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ В АДРЕНЕГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ.

Классификация адреномиметиков.

1. Адреномиметики прямого действия:

- α, β - адреномиметики:
 - адреналина гидрохлорид;
 - норадреналина гидротартрат.
- α - адреномиметики:
 - мезатон;
 - нафтизин;
 - галазолин.
- β_1, β_2 - адреномиметики:
 - изадрин.
- β_2 - адреномиметики (селективные препараты):
 - сальбутамол;
 - фенотерол;
 - тербуталин.

2. Адреномиметики непрямого действия:

- эфедрина гидрохлорид.

Классификация адреноблокаторов.

- α_1, α_2 - адреноблокаторы:
 - пирроксан;
 - тропофен;
 - фентоламина гидрохлорид.
- α_1 - адреноблокаторы:
 - празозин.
- β_1, β_2 - адреноблокаторы:
 - анаприлин;

- окспренолол.
- β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные):
 - метапролол;
 - талинолол;
 - атенолол.
- Симпатолитики:
 - октадин;
 - резерпин.

Адреномиметические средства прямого действия.

Адреналин - действует на α и β -адренорецепторы.

Основными эффектами адреналина являются:

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

Показания к применению адреналина.

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

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

- повышает АД (систолическое и диастолическое) более длительно (20 - 50 мин); подъем АД сопровождается брадикардией, которую можно частично блокировать атропином, сердечный выброс снижается незначительно;
- периферическое сопротивление сосудов увеличивается за счет сужения большинства сосудов, в том числе и вен;
- снижается почечный, селезеночный, кожный кровоток, а также кровообращение в конечностях;
- улучшается коронарный кровоток, повышается давление в легочных сосудах;

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

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

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

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

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

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

Адреноблокаторы.

Фармакодинамика α -адреноблокаторов.

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

Показания к применению.

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

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

β -адреноблокаторы.

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

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

На органы дыхания:

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

На матку:

- усиливает сокращения матки, вызванные маточными средствами.

Кардиоселективные препараты оказывают преимущественное действие на сердце.

Показания к применению β — адреноблокаторов.

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

Противопоказания.

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

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

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

Механизмы генерации и подавления боли в организме.

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

- вещество P;
- соматостатин;
- холецистокинин.

Путь следования болевого импульса.

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

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

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

- энкефалины;
- эндорфин;
- неозндорфин;
- динорфин.

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

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

Анальгетики

Наркотические

Ненаркотические

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

Классификация наркотических анальгетиков.

1. Агонисты:

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

- метадон;

2. Агонисты – антагонисты (частичные агонисты):

- пентазоцин;
- налорфин.

3. Антагонисты:

- налоксон.

Механизм действия наркотических анальгетиков.

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

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

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

1. Эффекты со стороны ЦНС:

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

2. Эффекты со стороны ЖКТ:

- повышение тонуса сфинктеров (Одди, желчных протоков, мочевого пузыря);
- повышение тонуса полых органов;
- угнетение желчевыделения;
- снижение секреции поджелудочной железы;
- снижение аппетита.

3. Эффекты со стороны других органов и систем:

- тахикардия, переходящая в брадикардию;
- миоз;
- гипергликемия.

Клиника острого отравления НА.

- Эйфория;
- беспокойство;
- сухость во рту;
- ощущение жара;
- головокружение, головная боль;
- сонливость;

- позывы к мочеиспусканию;
- коматозное состояние;
- миоз, сменяющийся мидриазом;
- редкое (до пяти дыхательных движений в минуту), поверхностное дыхание;
- АД снижено.

Оказание помощи.

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

Механизм антидотного действия налоксона

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

Лекция №6.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

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

Требования, предъявляемые к ННА:

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

Классификация.

1. Производные пиразолона:

- анальгин;
- бутадон;
- трибузон;
- реопирин (пирабутол).

2. Производные парааминофенола:

- фенацетин;
- парацетамол.

3. Производные салициловой кислоты:

- ацетилсалициловая кислота (аспирин);
- ацелизин;
- натрия салицилат;
- салициламид;
- метилсалицилат;
- месалазин.

4. Производные пропионовой кислоты:

- ибупрофен (бруфен);
- фенопрофен;
- кетопрофен;
- напроксен (напроксин).

5. Производные оксикама:

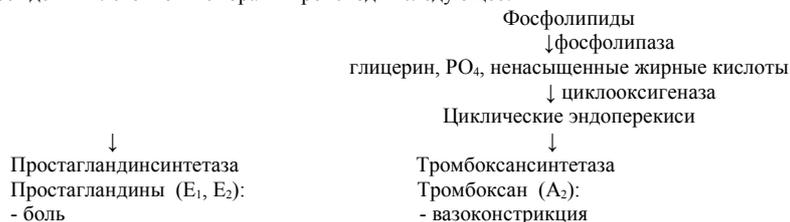
- пироксикам.

6. Коксибы:

- целекоксиб (целебрекс).

Механизм действия.

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



- повышение температуры
- воспаление
- агрегация тромбоцитов

Механизм действия ненаркотических анальгетиков (ННА)

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

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

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

Основные симптомы отравления салицилатами.

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

Оказание помощи.

- Отмена препарата;
- промывание желудка;
- назначение энтеросорбентов;
- назначение солевых слабительных;
- коррекция кислотно-основного равновесия.

Особенности назначения парацетамола детям.

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

Лекция №7.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОПАРКИНСОНОВЫЕ СРЕДСТВА.

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

Формы эпилепсии.

1. *Grand mal* - большие судорожные приступы, которые характеризуются генерализованными судорожными реакциями, сопровождающимися клонико-тоническими судорогами, потерей сознания, протяжным криком, пеной изо рта.

2. *Petit mal* - малые судорожные приступы. Сознание утрачивается кратковременно, отмечаются судорожные реакции со стороны отдельных групп мышц.

3. *Миоклонус-эпилепсия* - при приступах эпилепсии наблюдается подергивание мышц лица, иногда без потери сознания.

4. *Психомоторные эквиваленты* - приступы расстройства поведения, характеризуются немотивированными и неосознанными поступками, автоматизмами.

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

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

Классификация противоэпилептических средств.

1. Препараты, применяемые для предупреждения *Grand mal*:

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

2. Препараты, применяемые для предупреждения *Petit mal*:

- 1-го ряда:
 - этосуксемид.
- 2-го ряда:
 - натрия вальпроат;
 - клоназепам.

3. Препараты, применяемые для предупреждения миоклонус-эпилепсии:

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

4. Препараты, применяемые для предупреждения психомоторных эквивалентов:

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

5. Препараты, применяемые для купирования эпилептического статуса:

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

Механизмы действия.

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

Фармакологическая характеристика противоэпилептические средств.

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

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

Карбамазепин.

Механизм действия:

- снижает количество ц-АМФ в эпилептическом очаге (снижает энергетические процессы);
- снижает активность Na–K-зависимой АТФ–азы;
- нормализует обмен медиаторов ЦНС (уравновешивает адренергические, катехолинергические и холинергические процессы).
Особенность применения в карбамазепина – улучшает настроение; (устраняет чувство страха); не затрагивает личностных качеств больного при длительном применении.

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

Особенности действия:

- Повышает настроение.
- Не оказывает гипнотического эффекта.

Побочные эффекты противоэпилептических средств.

1. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии);
2. привыкание (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина);
3. токсическое действие на кровь: эозинофилия и нейтропения (наиболее выражено у этосуксемида);
4. гипнотическое действие: снотворный и седативный эффект (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина);
5. гепатотоксичность (натрия вальпроат);
6. аллергические реакции.

Принципы купирования эпилептического статуса.

При длительных реакциях применяют:

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

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

Основными точками приложения ЛС являются:

- ретикулярная формация;
- лимбическая система;
- гипоталамус.

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

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

Классификация нейролептиков.

1. Производные фенотиазина:

- аминазин;
- трифтазин;
- фторфеназин;
- этаперазин.

2. Производные бутирофенона:

- галоперидол;
- дроперидол.

3. Производные тиоксантена:

- хлорпрогиксен.

4. Производные дибензодиазепина

- клозапин (азалептин).

Механизм действия нейролептиков.

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

В основе механизма действия лежит их способность:

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

Фармакодинамика нейролептиков.

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

Лекция №9.

ТРАНквиЛИЗАТОРЫ. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА. АНТИДЕПРЕССАНТЫ. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ.

Транквилизаторы.

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

По химическому строению транквилизаторы относятся к классу – бензодиазепинов.

- Хлордiazепоксид (клозепид, элениум);
- diaзепам (сибазон, седуксен, реланиум);

- медазепам (мезапам, рудотель);
- нозепам (оксазепам, тазепам);
- феназепам.

Механизм действия транквилизаторов.

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

Точкой приложения бензодиазепинов является лимбическая система.

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

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

Фармакодинамика транквилизаторов и показания к применению.

1. Анксиолитический эффект.
Проявляется устранением чувства страха, гнева, паники, тревоги, конфликтности и внутреннего напряжения.
2. Седативно-гипнотическое действие.
Проявляется устранением раздражительности, психической возбудимости, снижением внимания и скорости мышления.
3. Снотворное действие.
Ускорение наступления сна и увеличения его продолжительности.
4. Миорелаксантное действие.
Используются при проведении транквилоанестезии, премедикации, в лечении кривошеи, миозитов, спастических параличей.
5. Противосудорожное, в том числе противэпилептическое действие.
6. Потенцирование действия снотворных препаратов, средств для наркоза, наркотических анальгетиков, нейролептиков и противосудорожных препаратов.

Осложнения фармакотерапии транквилизаторами.

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

Седативные средства.

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

Механизм действия седативных средств.

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

Седативными свойствами обладают:

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

Применение этих препаратов эффективно лишь при курсовом применении.

Показания к применению.

Различные виды неврозов: неврастения, истерия, психастения.

Фармакодинамика.

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

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

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

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

Клиническая картина бромизма.

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

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

Антидепрессанты.

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

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

Классификация антидепрессантов.

1. **Трициклические:**
 - имизин (имипрамин);
 - амитриптилин;
 - нортриптилин;
 - азафен.
2. **Ингибиторы МАО:**
 - ниаламид.
3. **Смешанного типа (присущи свойства препаратов 1-й и 2-й групп):**
 - пиразидол.

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

Механизм действия ТАД

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

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

Механизм действия ингибиторов МАО.

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

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

Фармакодинамика антидепрессантов.

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

Психостимуляторы.

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

Классификация психостимуляторов.

1. **Производные фенилалккламина:**
 - фенамин.
2. **Производные пиперидина:**
 - меридил.
3. **Производные сидномина:**
 - сиднокарб.
4. **Производные ксантина:**
 - кофеин.
5. **Лекарственные растения:**
 - жень-шень;
 - китайский лимонник;
 - элеутерококк;

- кофе, чай.

Механизм действия.

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

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

Фармакодинамика.

- Психостимулирующее действие.

Пропадает сонливость (на 10-12 часов), появляется желание работать, целеустремленность, эйфория. Однако, снижается внимание и увеличивается количество ошибок при выполнении работы. У психически больных и у здоровых при передозировке способны провоцировать бредовые идеи, мании и галлюцинации.

- Повышение физической выносливости.

У человека повышается темп и объем выполняемой работы. Однако происходит ослабление контроля опасности предела физических нагрузок (т.е. развивается «допинговый эффект»).

- Сужение сосудов, повышение АД, тахикардия.
- Усиление гликогенолиза в печени, мышцах, миокарде; липолиза в жировой ткани.
- Вызывают анорексию.

Показания к применению.

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

Побочные эффекты.

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

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА).

Классификация антиангинальных средств.

1. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:

- *Органические нитраты:*
 - нитроглицерин;
 - сустак;
 - нитронг;
 - тринитролонг;
 - нитросорбид;
 - эринит.
- *Блокаторы кальциевых каналов.*
 - дилтиазем;
 - нифедипин (фенигидин).
- *β -блокаторы (кардиоселективные β_1 -блокаторы):*
 - талинолол;
 - окспренолол;
 - метапролол;
 - небиволол.

2. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду:

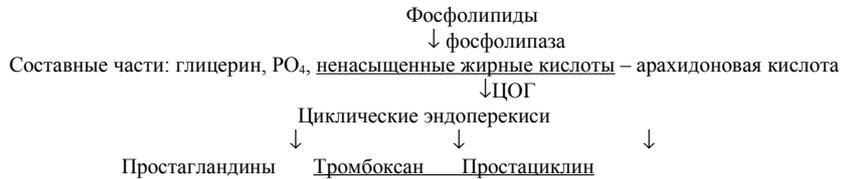
- *Ингибиторы фосфодиэстеразы:*

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



Блокаторы кальциевых каналов.
 Ионы кальция, проходя по своим медленным каналам внутрь клетки, непосредственно участвуют в гладкомышечном сокращении. При блокаде кальциевых каналов с помощью препаратов кальция входит в клетку, мышечное сокращение не происходит, а наоборот расслабление, что сопровождается расширением сосудов.

Дезагреганты (аспирин).

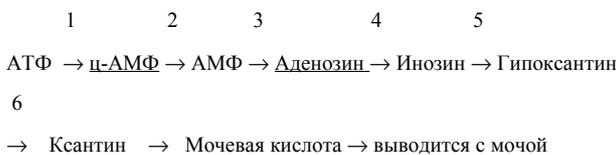


1. Тромбоксан: - повышает агрегацию тромбоцитов;
 - способствует сужению сосудов.
2. Простациклин: - снижает агрегацию тромбоцитов;
 - способствует расширению сосудов.

- Тромбоксан локализован в тромбоцитах, а простациклин содержится в эндотелии сосудов.
- Циклооксигеназа (ЦОГ) тромбоцитов более чувствительна к действию аспирина, чем циклооксигеназа эндотелиоцитов.
- ЦОГ тромбоцитов ингибируется ацетилсалициловой кислотой необратимо, а ЦОГ эндотелия сосудов – обратимо.

Наиболее оптимальная доза введения аспирина как дезагреганта - 0,5 мг/кг 1раз в 3 дня.

Ингибиторы аденозиндезаминазы.



Ферменты, участвующие в обмене АТФ:

1. Аденилатциклаза.

2. Фосфодиэстераза.
3. Нуклеотидаза.
4. Аденозиндезаминаза.
5. Нуклеозидфосфорилаза
6. Ксантинооксидаза.

цАМФ является эндогенным антигипоксантом сосудорасширяющего типа действия. Аденозин – коронаролитик и антигипоксант. При применении средств, блокирующих фосфодиэстеразу, происходит накопление цАМФ, а при применении ингибиторов аденозиндезаминазы – увеличение и накопление аденозина.

Средства, применяемые при инфаркте миокарда.

1. Для купирования болевого синдрома – наркотические анальгетики, нейролептаналгезия, иногда ингаляционные наркотические средства.
2. Для восстановления ритмичной деятельности сердца – противоритмические средства.
3. Для профилактики тромбообразования и нормализации свертывающей функции крови - антикоагулянты, антиагреганты и фибринолитики.
4. Для восстановления кислотно-основного равновесия при образовании некротической зоны - щелочные препараты.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА.

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

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

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

Классификация.

1. Ингаляционные анестетики (вводятся через дыхательные пути):

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

2. Неингаляционные анестетики (как правило вводятся внутривенно):

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

Пропанидид (Сомбревин) – препарат ультракороткого действия. Наркоз развивается через 20 секунд при внутривенном введении в дозе 4-8 мг/кг в зависимости от состояния больного. Оказывает стабилизирующее действие на мембраны за счет торможения входящего натриевого тока, вызывая, тем самым, анестезию. Очень быстро гидролизует эстеразами крови, поэтому действует кратковременно. Кумуляция отсутствует, обратимость наркоза полная и быстрая. В отличие от других анестетиков сомбревин непосредственно действует на кору больших полушарий и «выключает» их функцию. Сомбревин оказывает негативное

влияние на сердечно-сосудистую систему (возможна остановка сердца), стимулирует моторные центры коры больших полушарий. Отмечаются аллергические реакции в виде бронхоспазма и сыпи на кожных покровах.

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

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

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

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

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

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

Лекция №13.

АНАЛЕПТИКИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

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

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

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

Классификация дыхательных аналептиков.

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

Механизм действия аналептиков.

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

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

Фармакодинамика.

- Стимулирующее действие на дыхание наиболее выражено проявляется в условиях угнетения функций дыхательного центра и падения его реактивности к физиологическим стимулам (СО₂). Восстанавливают функции внешнего дыхания обычно неустойчиво. Повторное введение может вызвать судорожные реакции.
- Стимулируют сосудодвигательный центр. Повышается тонус резистивных и емкостных сосудов, что приводит к повышению венозного возврата крови и повышению АД. Это действие наиболее выражено у камфоры и кордиамина.

- Антинаркотическое действие проявляется во временном ослаблении глубины депрессии ЦНС, прояснением сознания и улучшением координации движения. Препараты показаны, если депрессия не достигает уровня наркоза. Наиболее выражено действие у бемегида и коразола.

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

Классификация.

1. *Бронхосекреторные средства:*

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

2. *Отхаркивающие средства прямого действия (муколитики):*

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

бромгексин;

амброксол (лазолван).

Фармакодинамика

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

Механизмы действия отхаркивающих средств.

- Препараты рефлекторного действия содержат алкалоиды, сапонины, которые раздражают слизистую оболочку желудка. В результате импульс передается к ядрам блуждающего нерва, а от них через эфферентные волокна к гладкой мускулатуре и секреторным клеткам дыхательных путей, что приводит к усилению секреции бронхиальных желез, улучшению перистальтики бронхиол, усилению деятельности мерцательного эпителия. Повышение объема секрета снижает раздражение слизистой и способствует снижению воспалительного процесса.
- Препараты резорбтивного действия применяются перорально, а выделяются бронхиальными железами, что способствует разжижению мокроты, снижению ее вязкости. Активируют двигательную активность эпителия бронхиол. Обладают также противомикробным действием.
- Муколитики растворяют белковые и нуклеиновые компоненты гноя, отложений фибрина, способствуют отделению особенно плотной и спаянной с поверхностью слизистой мокроты. Протеолитические ферменты: разрывают белковые связи в компонентах мокроты.
- Синтетические препараты (ацетилцистеин): является донатором SH – групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, вызывают деполимеризацию мокроты и снижают ее вязкость.
- Средства, стимулирующие синтез сурфактанта: увеличивают число и секреторную активность лизосом эпителия, что приводит к увеличению выделения ферментов, гидролизующих белковые молекулы. Усиливают выделение секрета бронхиальными железами. За счет улучшения синтеза сурфактанта нормализуют газообмен.

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

Классификация.

1. *Средства центрального действия, угнетающие кашлевой центр:*

- *наркотические анальгетики:*
 - кодеин;
 - морфина гидрохлорид.
- *Ненаркотические средства:*
 - глауцин (глаувент).

2. *Периферического действия:*

- либексин.

Показания к применению.

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

Кодеина фосфат.

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

Глауцин.

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

Либексин.

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

4. Средства, применяемые при бронхиальной астме.

Классификация.

1. *Бронхолитики (бронхорасширяющие средства):*

- *м – холиноблокаторы:*
 - атропин;
 - метацин;
 - ипратропиум бромид.
- *Адреномиметики:*
 - α, β - адреномиметики:*
 - адреналина гидрохлорид;
 - эфедрина гидрохлорид.
 - β - адреномиметики:*
 - изадрин;
 - орципреналина сульфат (алупент).
 - β_2 – адреномиметики:*
 - сальбутамол;
 - фенотерол;
 - тербутамин.
- *Средства, задерживающие дегрануляцию тучных клеток:*
 - ингибиторы фосфодиэстеразы:*
 - теофиллин;
 - зуфиллин.

2. *Средства, влияющие на медиаторы аллергии:*

- *Глюкокортикоиды:*
 - преднизолон;

- беклометазон.

Эуфиллин.

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

Фармакодинамика.

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

Особенности применения при бронхиальной астме.

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

5. Средства, применяемые при отеке легких.

Классификация.

1. Средства, снижающие давление в легочных капиллярах:

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

2. Средства, восстанавливающие нарушенный газообмен (противовспенивающие):

- спирт этиловый;
- антифомсилан.

3. Средства, снижающие проницаемость гематоальвеолярного барьера:

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

Лекция №14.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ.

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

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

Сердечные гликозиды блокируют сульфгидрильные группы Na^+ , K^+ - зависимой АТФ-фазы, что приводит к повышению концентрации Na^+ внутри клетки и повышению концентрации Ca^{2+} , который выходит из саркоплазматического ретикула и поступает извне клетки (из гликокаликса). Ионы кальция связываются с тропонином и активируют фермент Ca^{2+} -зависимую АТФ-фазу. Вследствие этого, происходит дефосфорилирование АТФ, что сопровождается выделением энергии, которая используется на образование актомиозиновых комплексов, что приводит к усилению сокращения кардиоцитов и сердечной мышцы в целом.

Основные фармакодинамические эффекты.

1. Положительный инотропный эффект – усиливается систола; увеличивается ударный и минутный объем кровообращения. На кардиограмме повышается зубец R, суживается комплекс QRS.
2. Отрицательный хронотропный эффект – замедление ЧСС, удлинение диастолы.
3. Отрицательный дромотропный эффект – снижение скорости проведения импульса в проводящей ткани сердца, особенно в артрико-вентрикулярном узле и в других отделах.
4. Положительный батмотропный эффект – увеличение возбудимости кардиомиоцитов, в результате увеличения чувствительности сердца к гуморальным факторам.

Показания к применению.

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

Особенности назначения препаратов наперстянки.

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

Побочные эффекты.

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

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

Меры помощи при интоксикации сердечными гликозидами.

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

Лекция №15.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА.

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

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

Классификация антигипертензивных средств.

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

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

2. Миотропные средства:

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

Активаторы калиевых каналов:

- миноксидил;
- диазоксид;
- пенацидил.

3. **Блокаторы кальциевых каналов:**

- дилтиазем.

4. **Диуретики:**

- фуросемид;
- дихлортиазид;
- спиронолактон.

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

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

Эндогенные вещества, регулирующие артериальное давление.

1. *Вазоконстрикторы:* адреналин, норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, тромбосан, простагландины.
2. *Вазодилататоры:* ацетилхолин, брадикинин, простагландин, гистамин, аденозин, цАМФ, эндогенный релаксирующий фактор.

Клофелин.

Механизм гипотензивного действия.

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

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

Основные побочные эффекты клофелина.

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

Противопоказания.

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

Ганглиоблокаторы (имеют ограниченное антигипертензивное применение).

Побочные эффекты.

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

Показания к применению

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

Симпатолитики.

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

 α -адреноблокаторы.

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

 β -адреноблокаторы.

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

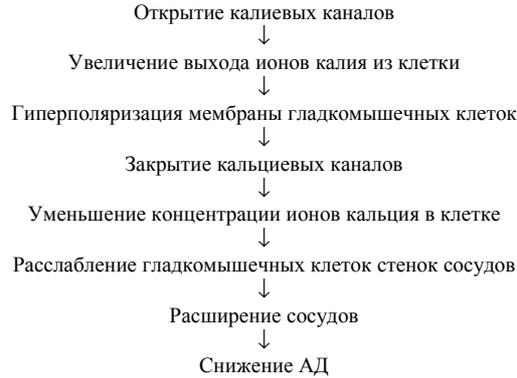
Наиболее эффективны кардиоселективные (β_1 -адреноблокаторы), так как при их применении реже встречается такое осложнение, как бронхоспазм и такие побочные эффекты как брадикардия, а так же блокада проведения сердечных импульсов (вплоть до остановки сердца), особенно при физической нагрузке.

Вазодилататоры.

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

Активаторы калиевых каналов.

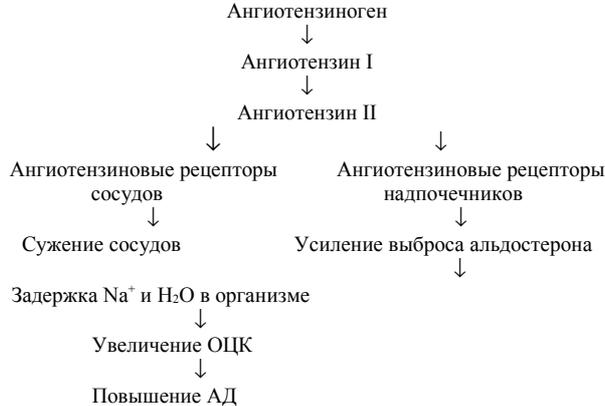
Механизм гипотензивного действия схематически может быть представлен в следующем виде:

**Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.**

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

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

Вазоконстрикторная активность ангиотензина II схематически может быть представлена следующим образом:

**Блокаторы ангиотензиновых рецепторов.**

Саралазин – препарат пептидной природы, способен блокировать ангиотензиновые рецепторы (АТР), но он очень быстро (2-3 мин) разрушается в организме при внутривенном введении. В этой связи был синтезирован ряд препаратов – сартанов (ирбесартан, тазосартан, кандесартан), являющихся блокаторами ангиотензиновых рецепторов II поколения, которые широко используются в клинической практике. При гипертонической болезни происходит нарушение почечного кровотока, а оно сопровождается выбросом большого количества ренина в кровь, что приводит к повышению содержания ангиотензина II в организме, следовательно и альдостерона, который способствует задержке натрия и воды в организме, что повышает уровень ОЦК и тем самым АД. Действие диуретиков направлено на то, чтобы вывести из организма как можно больше соли.

Классификация.**1. ЛС, влияющие на процессы коагуляции в организме:**

- **антикоагулянты:**
прямого действия:
 - гепарин;
 - гирудин;

- натрия цитрат;
 - фраксипарин;
 - фраксин.
- непрямого действия*
- неодикумарин;
 - синкумар;
 - фенилин;
 - фепромарон.
- *коагулянты:*
 - протамина сульфат;
 - викасол;
 - тромбин;
 - фибриноген;
 - губка гемостатическая.
2. **Средства, влияющие на процессы фибринолиза:**
- *средства, стимулирующие процессы фибринолиза:*
 - прямого действия:*
 - фибринолизин.
 - непрямого действия:*
 - стрептолиаза;
 - стрептодеказа;
 - альтеплаза (актилизе).
 - *средства, угнетающие процессы фибринолиза:*
 - кислота аминакапроновая;
 - контрикал.
3. **ЛС, влияющие на агрегацию тромбоцитов:**
- *стимулирующие (агреганты):*
 - этамзилат;
 - кальция добезилат.
 - *угнетающие (деагреганты):*
 - ацетилсалициловая кислота;
 - тиклид;
 - дипиридамол;
 - пентоксифиллин.
4. **ЛС, влияющие на процесс эритропоеза:**
- *ЛС, применяемые при железодефицитных анемиях (гипохромных):*
 - железа сульфат (входит в состав драже «ферроплекс», таблетки «гемостимулин»);
 - ферковен;
 - коамид – эритропозтин.
 - *ЛС, применяемые при гиперхромных анемиях:*
 - цианокобаламин (вит. В₁₂);
 - кислота фолиевая (вит. В₉).
5. **ЛС, влияющие на лейкопоез:**
- натрия нуклеинат;
 - метилурацил;
 - пентоксил;
 - лейкоген.

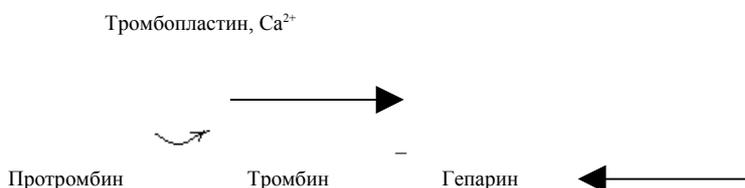
Антикоагулянты.

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

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

Механизм действия.

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





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

Показания к применению.

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

Другие стороны фармакодинамики гепарина.

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

Побочные эффекты.

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

Антагонистом гепарина является протамина сульфат.

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

Антикоагулянты непрямого действия.

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

Механизм действия.

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

Показания к применению.

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

Побочные эффекты.

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

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

Антагонистом непрямым антикоагулянтов является викасол.

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

Показания к применению.

1. Заболевания, сопровождающиеся уменьшением содержания протромбина и кровоточивостью:
 - желтуха;
 - острый гепатит;
 - ЯБЖ и ДВПЖ;
 - лучевая болезнь;
 - туберкулез легких.
2. Геморрагические состояния у недоношенных детей.
3. Маточные кровотечения
4. Паренхиматозные кровотечения.

5. Кровотечения после ранения, операции.
6. Геморроидальные кровотечения.
7. Носовые кровотечения.

Коагулянты.

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

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

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

Противопоказан при повышенной гемокоагуляции и ИМ.

ЛС, влияющие на процессы фибринолиза.

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



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

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

Механизм действия стрептолизина.

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

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Альтеплаза. Получают из культуры клеток людей.

Особенности:

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

Кислота аминокaproновая. Блокирует активаторы профибринолизина, частично угнетает действие фибринолизина. Показана при кровотечениях, связанных с повышенной активностью фибринолиза: после операции на легких, поджелудочной железе, простате, и др.; при длительном нахождении в матке мертвого плода, заболевания печени и поджелудочной железы.

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

Антиагреганты.

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

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

Показания к применению.

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

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

ЛС, влияющие на эритропоэз.

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

В красном костном мозге железо расходуется на синтез гемоглобина.

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

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

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

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

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

Применение: нарушение усвоения B_{12} .

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

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

Показания к применению.

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

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

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

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

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

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

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

- йод;
- раствор Люголя.

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

4. Радиоактивные вещества:

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

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

Гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).

Классификация.

1. Глюкокортикоиды:

- *эндогенные вещества:*
 - гидрокортизон;
 - кортикостерон.
- *лекарственные препараты:*
 - гидрокортизон;
 - гидрокортизона ацетат;
 - преднизолон;
 - дексаметазон;
 - триамцинолон;
 - бетлометазон;
 - флуметазона пиволат.

2. Минералокортикоиды:

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

Фармакологические эффекты глюкокортикоидов.

- Противовоспалительный;
- противоаллергический;
- иммунодепрессивный;
- антитоксический;
- противошоковый.

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

Фармакодинамика

1. Углеводный обмен:

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

2. Белковый обмен:

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

3. Липидный обмен:

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

4. Обмен электролитов и воды:

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

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

Фармакокинетика.

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

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

Минералокортикоиды.

Дезокисортикостерона ацетат (ДОКСА) – это синтетический аналог природного минералокортикоида коры надпочечников 11-десокисортикостерона.

Основные показания к применению минералокортикоидов и ДОКСА в том числе:

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

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

Противопоказания.

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

Анаболические гормоны.

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

- ретаболил;
- фенаболл;
- метиландростендиол.

Фармакодинамика.

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

Показания применению.

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

Побочные эффекты.

1. При назначении подросткам – задержка роста (при неправильном дозовом режиме);
2. отеки (за счет задержки натрия и воды);
3. при беременности – может развиваться задержка роста у плода;
4. холестаза;
5. желтуха;
6. гепатотоксичность;
7. при использовании для ускорения роста мышечной ткани:
 - женщины – мускулинизация, которая проявляется огрубением голоса, нарушением менструального цикла, ростом волос по мужскому типу, выраженным уменьшением молочных желез.
 - мужчины – импотенция.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И АЛЛЕРГИИ.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.

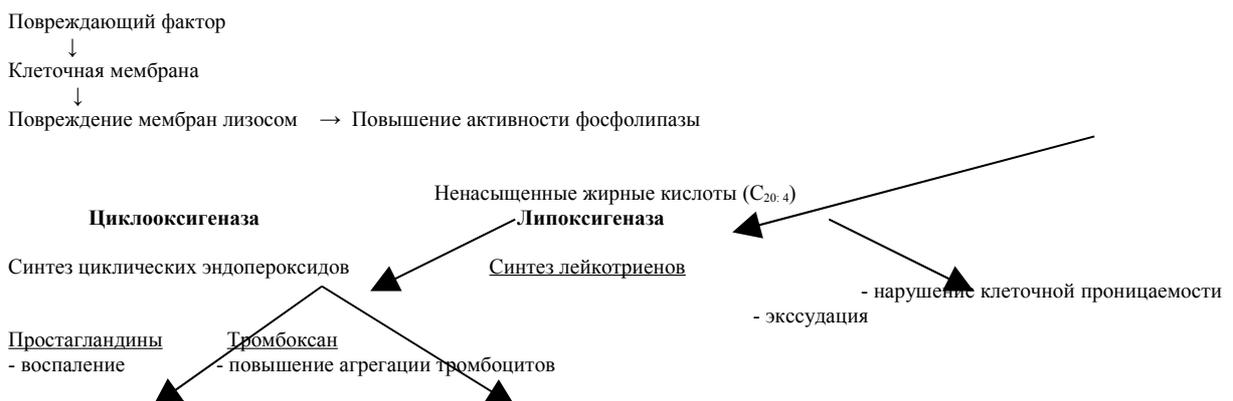
Противовоспалительные средства – это группа препаратов, которые угнетают процессы асептического воспаления в различных его фазах: альтерации, экссудации, нарушение микроциркуляции, пролиферации.

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

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

Основные звенья патогенеза воспаления.

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



- боль
- гипертермия
- сужение сосудов

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

Классификация НПВС.

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

Оксикамы:

пироксикам.

Механизм действия НПВС.

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

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

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

По анальгетической активности:

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

Фармакокинетика НПВС.

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

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

Эти препараты следует назначать 4-5 раз в сутки.

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

Его следует назначать 2-3 раза в сутки.

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

Назначают 1 раз в сутки.

Показания к применению НПВС.

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

Побочные эффекты.

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

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

Механизм действия СПВС.

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

Показания к применению СПВС.

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

Побочные эффекты СПВС.

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

Профилактика осложнений.

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

Противопоказания.

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

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Классификация.

1. **Препараты, применяемые при аллергии немедленного типа.**
 - Средства, препятствующие высвобождению медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов:
 - глюкокортикоиды (преднизалон);
 - адреномиметики (адреналин);
 - бронхолитики (эуфиллин).
 - Средства, препятствующие взаимодействию гистамина со своими H_1 -рецепторами (антигистаминные средства).
2. **Препараты, применяемые при аллергии замедленного типа.**
 - Иммунодепрессанты:
 - глюкокортикоиды;
 - противоопухолевые препараты.
 - Средства, уменьшающие альтерацию тканей:
 - НПВС;
 - СПВС.

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

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

Основные эффекты стимуляции H_1 – рецепторов:

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

Основные эффекты стимуляции H_2 – рецепторов:

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

Эффекты одновременной стимуляции H_1 – и H_2 - рецепторов:

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

H₁ – блокаторы – конкурентные антагонисты гистамина в отношении H₁-рецепторов: димедрол, тавегил, супрастин, дипразин (пипольфен), фенкарол, букарфен, диазолин.

Фармакодинамика

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

Показания к применению.

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

Побочные эффекты.

1. *M*-холиноблокирующая активность:
 - снижение ЧСС;
 - снижение АД;
 - запоры;
 - сухость во рту.
2. *Связанные с угнетением ЦНС:*
 - сонливость;
 - снижение внимания, работоспособности, нарушение координации движения.

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

Фармакодинамика.

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

Показания к применению.

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

Побочные эффекты.

1. Головная боль;
2. запор или диарея.

Классификация иммуностимуляторов.

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

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА.

Лекарственные средства, обладающие противомикробным действием подразделяются на 2 группы:

- 1 – не обладающие избирательностью противомикробного действия, они губительно влияют на большинство микроорганизмов (антисептики и дезинфицирующие лекарственные средства).
- 2 – противомикробные лекарственные средства избирательного действия (химиотерапевтические средства).

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

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

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

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

Требования, предъявляемые к антисептикам и дезинфицирующим ЛС.

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

Классификация по химическому строению.

1. Неорганические соединения:

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

2. Органические соединения.

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

Фармакодинамика.

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

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

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

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

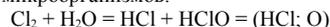
Повышение температуры на 10°C приводит к повышению активности фенола в 7 раз, сулемы – в 3 раза. Наличие белков снижает активность ЛС данной группы. Так, сыворотка человека угнетает активность фенола на 10%, а сулемы на 90%, т.к. происходит процесс связывания препаратов с белками.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Формальдегид используют для обработки кожи при потливости как дезинфицирующее средство.

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

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

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

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

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

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

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. АНТИБИОТИКИ.

Химиотерапевтические средства – это лекарственные средства, которые применяются для уничтожения микробов и паразитов в тканях и органах человека.

Требования, предъявляемые к химиотерапевтическим средствам:

- низкая токсичность для больного;
- хорошее проникновение в очаг инфекции;
- большая продолжительность действие;
- не должны вызывать токсико – аллергических реакций;
- не должны вызывать явлений суперинфекции или дисбактериоза;
- большая широта химиотерапевтического действия – это интервал между бактерицидной или бактериостатической концентрацией и той, которая вызывает токсические эффекты у человека.

Основные принципы химиотерапии.

- Химиотерапевтические средства назначаются только тогда, когда нельзя без них обойтись;
- при выборе химиотерапевтического средства необходимо исходить из чувствительности к нему возбудителя заболевания;
- лекарственную форму, дозу и кратность назначения препарата подбирают с целью максимально быстрого достижения терапевтической концентрации препарата в крови и очаге септического воспаления;
- продолжительность лечения должна быть до очевидного выздоровления плюс три дня, но не более 10 - 14 дней;
- контроль за лечением следует проводить, в т.ч. с помощью лабораторных (микробиологических) методов исследования;
- необходимо учитывать возможность нежелательного действия химиотерапевтических средств на организм человека, в том числе на плод у беременных, а также на новорожденных и при кормлении детей грудью;
- осуществлять рациональное комбинирование химиотерапевтических средств;
- при проведении химиотерапии у детей следует учитывать их анатомио-физиологические особенности;
- своевременно принимать меры по устранению или ослаблению побочных реакций химиотерапевтических средств;
- профилактическая химиотерапия должна проводиться кратковременно (не более 2-3 суток).

Комбинированная химиотерапия проводится с целью:

1. отсрочить развитие резистентности микроорганизмов к препарату, особенно при хронических инфекциях (например, при туберкулезе);
2. для уменьшения тяжести и частоты развития побочных реакций;
3. для расширения спектра химиотерапевтической активности:
 - при смешанных инфекциях;
 - при необходимости начала лечения до установления точного лабораторного диагноза.

Комбинировать химиотерапевтические препараты необходимо следующим образом:

1. Бактерицидные + бактерицидные.
2. Бактериостатические + бактериостатические.

Классификация химиотерапевтических средств.

1. Антибиотики;
2. сульфаниламидные препараты;
2. производные нитрофурана, оксихинолина, хинолона;
3. противотуберкулезные средства;
4. противопротозойные средства;
5. противогрибковые средства;
6. противоглистные средства;
7. противовирусные средства;
8. противосифилитические средства.

Антибиотики.

Это вещества преимущественно микробного происхождения, полусинтетические или синтетические аналоги, которые избирательно подавляют чувствительных к ним микроорганизмов.

Классификация антибиотиков.

По химическому строению.

1. β – лактамные антибиотики:
 - пенициллины;
 - цефалоспорины;
 - монобактамы;
 - карбапенемы.

аминогликозиды;
тетрациклины;
макролиды;
полимиксины;
рифампицины;
полиены;
линкосамиды;
гликопептиды;
хлорамфениколы.

По механизму действия.

1. **Специфические ингибиторы биосинтеза клеточной стенки микроорганизмов:**
 - пенициллины;
 - цефалоспорины;
 - карбапенемы;

- гликопептиды;
 - монобактамы.
2. **Антибиотики, нарушающие структуру и функции клеточных мембран микроорганизмов:**
 - полимиксины;
 - полиены.
 3. **Антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне рибосом микроорганизмов:**
 - макролиды;
 - аминогликозиды;
 - тетрациклины;
 - хлорамфениколы;
 - линкосамиды.
 4. **Ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК – полимеразы:**
 - рифампицины.

По типу действия на микроорганизм.

1. **Бактерицидные антибиотики:**
 - пенициллины;
 - цефалоспорины;
 - аминогликозиды;
 - рифампицины;
 - гликопептиды;
 - полимиксины;
 - полиены;
 - карбапенемы;
 - монобактамы.
2. **Бактериостатические антибиотики:**
 - тетрациклины;
 - макролиды;
 - левомицетины;
 - линкосамиды;
 - хлорамфениколы.

Основные принципы применения антибиотиков.

1. Точно поставленный диагноз в плане:
 - выяснения локализации очага инфекции;
 - установления типа возбудителя;
 - прогнозирования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.
2. Выбор оптимальной дозы, кратности и пути введения антибиотика.
3. Выбор оптимального препарата с учетом:
 - особенностей фармакокинетики;
 - особенностей состояния и возраста больного;
 - специфичности антибактериального эффекта (предпочтительнее антибиотики с узким спектром действия).
4. Установление необходимой продолжительности курса лечения с учетом:
 - динамики, клинических симптомов инфекционного заболевания;
 - результатов бактериологических исследований эффективности лечения.
5. Эффективность лечения следует оценивать в течение первых 3-4 дней, применения препарата.
6. При отсутствии лечебного эффекта следует решить следующие вопросы:
 - есть ли у больного бактериальная инфекция;
 - правильно ли выбран препарат;
 - нет ли у больного суперинфекции;
 - нет ли аллергической реакции на данный антибиотик;
 - нет ли у больного абсцесса.

Основные антибиотики или антибиотики выбора – это те антибиотики, которые наиболее эффективны и безопасны при данной инфекции.

Антибиотики резерва или резервные антибиотики – это антибиотики, которые применяют в случаях, когда основные антибиотики неэффективны или вызывают тяжелые побочные эффекты.

Профилактика развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

1. Использование максимальных доз антибиотиков, предпочтительно парентерально и до полного выздоровления;
2. периодическая замена широко применяемых антибиотиков на новые или резервные;
3. рациональное комбинирование антибиотиков различных химических групп;
4. нельзя назначать антибиотики поочередно с перекрестной устойчивостью;
5. чаще использовать в лечении больных антибиотики с узким спектром противомикробного действия;
6. избегать назначения антибиотиков, используемых в ветеринарии, а также препаратов, применяемых в промышленном производстве птицы и говядины.

Побочные эффекты антибиотиков.

1. Аллергические реакции:

- зуд;
- крапивница;
- ринит;
- конъюнктивит;
- отек Квинке;
- анафилактический шок.

2. Токсические действия:

на кровь:

- апластическая анемия;
- нейтропения;
- агранулоцитоз;
- нарушение свертываемости крови.

на органы:

- гепатотоксичность;
- нефротоксичность;
- нейротоксичность;
- действие на органы ЖКТ.

3. Суперинфекция (дисбактериоз) – это подавление антибиотиками сапрофитной флоры ЖКТ, в результате чего происходит размножение патогенной флоры, нечувствительной к данному антибиотику.

При пероральном применении антибиотиков в течение 3-4 дней назначаются противогрибковые препараты.

По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков.

β-лактамы антибиотики.

К этой группе антибиотиков относятся:

- пенициллины;
- цефалоспорины;
- монобактамы;
- карбапенемы.

β-лактамы антибиотики – это вещества, которые содержат в своей структуре четырехчленное кольцо с внутренней амидной (β-лактамой) связью.

Механизм действия.

β-лактамы взаимодействуют с ферментами, которые участвуют в процессе синтеза муреина (карбоксипептидаза, транспептидаза), вызывают их ацетилирование, в результате чего наступает необратимый блок синтеза и нарушается образование микробной стенки, что ведет к гибели микроорганизма.

Пенициллины – это группа антибиотиков, которые являются производными 6-аминопенициллановой кислоты.

Классификация пенициллинов.

1. Природные пенициллины:

- *короткого действия:*
 - бензилпенициллина натриевая соль;
 - бензилпенициллина калиевая соль;
 - бензилпенициллина новокаиновая соль.
- *длительного действия:*
 - бициллин – 1;
 - бициллин – 5.

2. Антистафилококковые пенициллины:

- оксациллин.

3. Аминопенициллины (с расширенным спектром действия):

- ампициллин;
- амоксициллин.

4. Антисинегнойные:

- карбенициллин.

Спектр действия.

Стафило-, стрепто-, менингококки, спирохеты, палочки дифтерии и сибирской язвы. В отношении стафилококков наиболее активен оксациллин. Препараты с расширенным спектром действия влияют на грамотрицательные бактерии: кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы и протей. Спектр действия антисинегнойных пенициллинов сходен с предыдущей группой, но они мало активны в отношении грамположительных кокков (стафило- и стрептококков). В основном они эффективны в отношении непорообразующих анаэробов.

Показания к применению.

1. Инфекции верхних дыхательных путей
2. инфекции нижних дыхательных путей;
3. стрептококковые инфекции: пневмония, тонзилло-фарингит, скарлатина, септический эндокардит;
4. менингит;
5. круглогодичная профилактика ревматизма;
6. сифилис.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, анафилактический шок;
2. раздражающее действие в месте введения;
3. нейротоксичность (вплоть до появления судорог, чаще у детей);
4. эндотоксический шок.

Резистентность к пеницилинам.

Проблема резистентности является основной при лечении антибиотиками. В основе формирования резистентности микроорганизмов к β -лактамам лежит способность микроорганизмов продуцировать β -лактамазы - ферменты, которые разрушают антибиотики. Для предупреждения возникновения резистентности пенициллины комбинируют с ингибиторами β -лактамаз (клавулановая кислота - Сульбактам). Клавулановая кислота не обладает антибактериальным действием, но в комбинации с пенициллином предупреждает возникновение резистентности микроорганизмов. Существует комбинированный препарат ампициллина с клавулановой кислотой – амоксиклав.

Цефалоспорины – группа антибиотиков, производные 7-аминоцефалоспоровой кислоты.

Классификация цефалоспоринов.

1. Препараты 1-го поколения:

- цефазолин;

цефалексин.

2. Препараты 2-го поколения:

- цефаклор;
- цефуроксим.

3. Препараты 3-го поколения:

- цефтриаксон;
- цефоперазон;
- цефотаксим.

Спектр действия.

Препараты 1-го поколения: подобны пеницилинам и действуют преимущественно на грамположительную флору. Препараты 2-го поколения эффективны в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Препараты 3-го поколения оказывают преимущественное действие на грамотрицательную флору.

Показания к применению.

1. Инфекции верхних дыхательных путей;
2. инфекции мочевыводящих путей;
2. инфекции желчевыводящих путей;
3. заболевания кожи и суставов;
4. профилактика послеоперационных осложнений.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции (в сравнении с пеницилинами возникают реже, но возможно перекрестная аллергия);
2. нефротоксичность (особенно выражена у препаратов 1-го поколения).
3. гематологические реакции (лейкопения, эозинофилия);
4. дисбактериоз и суперинфекция (выражены у препаратов 2-го и 3-го поколений);
5. местные реакции (флебиты при внутривенном введении).

Противопоказания.

1. Индивидуальная непереносимость;
2. ранние сроки беременности;
3. нарушение функции почек.

Карбапенемы. Отличаются более высокой устойчивостью к воздействию микробных β -лактамаз и способностью самостоятельно ингибировать β -лактамазы, продуцируемые некоторыми микроорганизмами. Представитель класса карбапенемов – препарат – имипенем (тиенам). Применяют при инфекциях, вызванных устойчивыми к пеницилинам и цефалоспорином грамположительными микроорганизмами.

Побочное действие.

1. Аллергические реакции;
2. диспептические расстройства;
3. нейротоксичность.

Макролиды.

Это группа антибиотиков, которые имеют в своей структуре макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами.
Препараты: эритромицин, олеандомицин.

Механизм действия.

Угнетают синтез белков на уровне рибосом за счет блокады участка большой субъединицы, подавляют транслокацию, нарушая доступ т-РНК к и-РНК.

Спектр действия.

Узкий, в основном к препаратам этой группы чувствительна грамположительная флора.

Показания к применению.

1. Инфекции верхних дыхательных путей (тонзилло – фарингит, ОТИТ);

2. инфекции нижних дыхательных путей;
3. дифтерия;
4. скарлатина.

Побочные эффекты.

Диспепсические расстройства и аллергические реакции.

В последнее время синтезированы и успешно применяются так называемые «новые» макролиды: – *азитромицин (сумамед)* – по химическому строению представляет собой азалид, содержащий 15-ти членное кольцо. Азитромицин имеет более широкий спектр действия, действует бактерицидно на микроорганизмы, и как следствие являются препаратами выбора у детей, беременных женщин и кормящих матерей.

Аминогликозиды – антибиотики, эфироподобные соединения производного циклогексана с аминасахарами.

Классификация аминогликозидов.

1. Препараты 1-го поколения:

- стрептомицин;
- неомицин;
- канамицин;
- мономицин.

2. Препараты 2-го поколения:

- гентамицин;
- сизомицин.

3. Препараты 3-го поколения:

- амикацин.

Механизм действия.

Нарушают рибосомальный синтез белка за счет необратимого связывания с малой субъединицей. Искожают рибосомальный синтез белка, образуют аномальные белки, что приводит к гибели микроорганизмов.

Спектр действия.

Широкий: грамположительные кокки, грамотрицательные кокки – умеренно чувствительны, а также чувствительна преимущественно грамотрицательная флора – кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактерии, микобактерии туберкулеза.

Показания к применению.

1. Инфекции, вызванные грамотрицательной флорой;
2. синегнойная инфекция (препараты 2- и 3-го поколения);
3. туберкулез (препараты 1-го поколения – стрептомицин, канамицин);
4. чума, бруцеллез (стрептомицин), в качестве добавки к мазям используется неомицин;
5. местно, в качестве добавки к мазям, содержащим СПВС (Неомицин).

Побочные эффекты.

1. Ототоксичность (вплоть до необратимой потери слуха);
2. нефротоксичность;
3. нервно-мышечная блокада (в связи, с чем аминогликозиды нельзя комбинировать с миорелаксантами);
4. угнетение функций костного мозга.

Противопоказания.

1. Неврит слухового нерва;
2. тяжелые заболевания почек;
3. беременность.

Тетрациклины.

Группа антибиотиков, производные нафтацена, содержащая в своей структуре четыре конденсированных шестичленных цикла.

Классификация тетрациклинов.

1. Природные:

- тетрациклин;
- окситетрациклин.

2. Полусинтетические:

- метациклин;
- доксициклин (вибрациклин).

Механизм действия.

Препараты обратимо связываются с малой субъединицей рибосом и нарушают синтез белка, угнетают ферментативные системы за счет образования хелатных соединений с ионами двух валентных металлов – магния, кальция, железа.

Спектр действия.

Широкий: грамположительные кокки (наиболее чувствителен пневмококк); грамположительные бактерии – возбудитель сибирской язвы; грамотрицательные кокки – гонококки; грамотрицательные бактерии – холерный вибрион, возбудитель туляремии, чумы; анаэробы-клостридии, фузобактерии.

Показания к применению.

1. Инфекции нижних дыхательных путей;
2. инфекции мочевыводящих путей;
3. инфекции желчевыводящих путей;
4. сифилис;
5. хламидийная и микоплазменные инфекции половых путей;
6. лечение угрей (кроме противомикробного действия тетрациклины угнетают функции сальных желез);
7. особо опасные инфекции – чума, лептоспироз, бруцеллез, туляремия;
8. амебиаз.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции;
2. усиление катаболических процессов (за счет угнетения синтеза белка);
3. диспепсические расстройства;
4. дисбактериоз и суперинфекция (включая оральный и другие виды кандидозов);
2. нарушение образования костной и зубной ткани;
3. фотодерматит;
4. гепатотоксичность;
5. нефротоксичность;
6. синдром псевдоопухли мозга.

Взаимодействие тетрациклинов.

Синергизм с макролидами и линкосамидами; антагонизм при взаимодействии с ионами кальция, магния, антацидными средствами, содержащими алюминий, так как тетрациклины образуют с ними нерастворимые хелатные соединения.

Линкосамиды.

Антибиотики по химическому строению сходны с макролидами, являются производными пиранозида.

Препарат: линкомицин.

Спектр действия.

Грамположительные кокки, неспорообразующие анаэробы.

Показания к применению.

1. Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс, эмпиема);
2. инфекции кожи, мягких тканей и суставов;
3. сепсис.

Побочные эффекты.

1. Диспепсические расстройства;
2. аллергические реакции;
3. лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Хлорамфениколы.

Группа антибиотиков, являющихся производными нитрофенилпропандиола (препараты с наиболее широким спектром действия).

Препарат: левомецетин.

Механизм действия.

Нарушает рибосомальный синтез белка, за счет образования обратной связи с малой субединицей рибосом.

Показания к применению.

1. Менингит, абсцессы мозга (в сочетании с пенициллинами);
2. брюшной тиф;
3. риккетсиозы;
4. внутриглазные инфекции.

Побочные эффекты.

1. Гематотоксичность:
 - обратимая – тромбоцитопения, гипопластическая анемия;
 - необратимая – апластическая анемия, которая может проявиться через 6-8 недель после отмены препарата;
2. «серый синдром» (проявляется чаще у новорожденных), связан с угнетением тканевого дыхания, что приводит к коллаптоидному состоянию и сердечной недостаточности;
3. высокая гепато- и нейротоксичность;
4. дисбактериоз.

Полимиксины.

Группа антибиотиков полипептидной структуры.

Препараты: полимиксин В, полимиксин М.

Механизм действия.

Повышают проницаемость цитоплазматических мембран грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к применению.

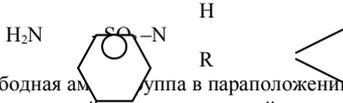
1. Полимиксин В: синегнойная инфекция, которая устойчива к пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам.
2. Полимиксин М: кишечные инфекции – шигеллез, сальмонеллез, ишерихиоз; местно при гнойной инфекции.

Побочные эффекты.

1. Выраженная нефротоксичность;
2. нейротоксичность;
3. нервно-мышечная блокада;
4. гематотоксичность (тромбоцитопения);
5. гиперкальциемия, гипокалиемия.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ.

Сульфаниламидные препараты (САА) – синтетические химиотерапевтические средства, которые являются производными сульфаниламида или амида сульфоновой кислоты.



Свободная ам-группа в параположении практически не замещается, т.к. снижается противомикробная активность. Первый полученный препарат: красный стрептоцид (1935г).

Общие свойства САА:

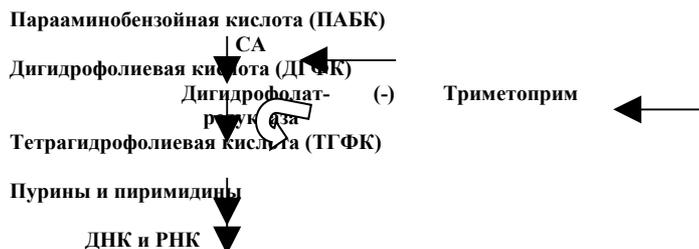
- Сульфаниламидное ядро;
- механизм действия;
- спектр антибактериального действия.

Классификация САА.

1. **Препараты резорбтивного (системного) действия**, которые хорошо всасываются в кишечнике, создают высокие концентрации в крови и других тканях:

- **средства короткого действия, имеющие $t_{1/2}$ меньше 10 часов, применяются 3-4 раза в сутки, а иногда даже 4-6 раз в сутки в количестве 4-6 г/сутки:**
 - сульфадимезин;
 - этазол;
 - норсульфазол;
 - уросульфан.
 - **средства средней продолжительности действия, у которых $t_{1/2} = 10 - 24$ часа:**
 - сульфазин;
 - сульфаметоксазол.
 - **средства длительного действия с $t_{1/2} = 24-28$ часов:**
 - сульфадиметоксин;
 - сульфапиридазин;
 - сульфамонетоксин.
 - **средства сверхдлительного действия с $t_{1/2}$ более 48 часов:**
 - сульфален.
2. **Препараты кишечного действия**, которые медленно и не полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, их используют для лечения кишечных инфекций ($t_{1/2} < 10$ часов).
- фталазол;
 - сульгин;
 - фтазин;
3. **Средства местного применения** (хорошо растворяются в воде и используются местно в глазных каплях для профилактики и лечения гонорейного поражения глаз у новорождённых, а также для лечения конъюнктивита, блефарита, язв роговицы и других патологий глаз).

Механизм антимикробного действия САА.



Механизм основан на структурном сходстве с ПАБК, которая необходима для синтеза ДГФК. Сульфаниламиды конкурентно вытесняют фолиевую кислоту из процесса синтеза и не могут выполнять функцию ПАБК. В результате нарушается синтез ТГФК, что приводит к угнетению синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов и проявляется это, в конечном итоге, в задержке роста и развития микробов, т.е. бактериостатическом действии.

Условия, необходимые для проявления антибактериального действия САА:

- микроорганизмы могут использовать САА вместо ПАБК в том случае, если концентрация препарата в тканях в 2000-5000 раз превышает концентрацию ПАБК;
- в присутствии гноя, крови и продуктов распада тканей эффективность сульфаниламида резко снижается из-за высокой концентрации в этих продуктах ПАБК;
- САА оказывают антимикробное действие лишь в отношении тех микроорганизмов, которые сами синтезируют ДГФК;
- у резистентных к САА микроорганизмов наблюдается усиленный синтез ПАБК;
- применение САА в низких концентрациях способствует формированию резистентности штаммов микроорганизмов и приводит к неэффективности САА.

Спектр антимикробного действия САА.

Достаточно широкий.

Бактерии: патогенные кокки, кишечная группа инфекций, возбудитель особо опасных инфекций (холера, чума, дифтерия).

Хламидии: трахомы, возбудитель паховой лимфогранулемы.

Актиномицеты: препараты задерживают рост и размножение возбудителей системных микозов.

Простейшие: возбудитель токсоплазмоза.

Фармакокинетика.

Всасывание. Незначительно в желудке и в основном в тонком кишечнике. Уже через 30 минут после введения САА обнаруживаются в моче. Биодоступность 70-90%.

Биотранспорт. Обратимо связываются с сывороточным альбумином, средство, к которому прямо пропорциональна степень гидрофобности молекулы препарата. САА могут вытеснять из связи с белком другие ЛС, в частности НПВС и эндогенные вещества (билирубин).

Распределение. Проходят через гистогематический, плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Также проникают в грудное молоко.

Биотрансформация. Реакции I фазы – ацетилирование, т.е. замещение водорода NH₂-группы на остаток уксусной кислоты, в результате чего образуются ацетилированные производные, которые не обладают антимикробной активностью и в кислой среде формируют кристаллы, что нарушает функцию почек (кристаллурия).

Реакция II фазы – образование парных соединений с глюкуроновой кислотой – глюкуранидов.

Экскреция. Преимущественно с мочой, в меньшей степени слюной и кишечным содержимым, а также грудным молоком. Выводятся в виде метаболитов, а также в неизмененном виде.

Осложнения фармакотерапии САА.

Возникают у 3 – 5 % больных и чаще у детей и лиц пожилого возраста. Осложнения обусловлены передозировкой и повышенной чувствительностью организма больных к САА.

1. ЦНС: тошнота, рвота, головокружение, головная боль (центрального генеза), депрессия, повышенная утомленность.
2. Кровь: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия.
3. Почки: олигурия, протеинурия, гематурия, кристаллурия.
4. Аллергические реакции: лихорадка, зуд, сыпь, боли в суставах.

Профилактика кристаллурии:

- обильное питье (3-5 литров в сутки);
- запивать САА щелочными минеральными водами или молоком.

Показания к применению.

Часто назначают в комбинации с антибиотиками и редко в качестве средства монотерапии.

1. Инфекции мочевыводящих путей;
2. инфекции желчевыводящих путей;
3. инфекции ЛОР-органов;
4. инфекции бронхо-легочной системы;
2. кишечные инфекции;
3. раневые инфекции;
4. токсоплазмоз, малярия.

Противопоказания.

Токсико-аллергические реакции к препаратам.

Комбинированные сульфаниламидные препараты.

Механизм действия.

В основе механизма действия комбинированного препарата лежит принцип нарушения синтеза нуклеиновых кислот в двух точках:

1– на уровне включения ПАБК в синтез ДГФК;

2– на уровне образования тетрагидрофолиевой кислоты из ДГФК.

Второй механизм достигается за счет изменения препарата Триметоприм (ТМП) – противомаларийное средство.

ТМП обладает сходным противомикробным действием с САА и превосходит по активности в 20 – 100 раз. Наиболее оправданной является комбинация ТМП с сульфаметоксазолом в соотношении 1:5.

Таким образом, создан комбинированный препарат Бисептол, который представляет собой комбинацию ТМП с сульфаметоксазолом 1: 5 (80 мг + 400 мг). Данная комбинация оказывает бактерицидный эффект, хотя каждый из компонентов проявляет – бактериостатический.

Особенности комбинирования САА препаратов.

- Эффективны даже в условиях резистентности к САА препаратам;
- резистентность к комбинированным препаратам развивается медленней.

Побочные эффекты.

1. Диспептические нарушения;
2. кожные высыпания;
3. иногда суперинфекция;

4. снижение репродуктивной функции (редко).

АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ.

1. Производные нитрофурана:

- фуразолидон;
- фурадонин;
- фарингосепт.

Достоинства:

- широкий спектр действия;
- медленное развитие резистентности;
- противогрибковая активность;
- не угнетают функции иммунной системы.
- дешевы в производстве.

Показания к применению.

1. Инфекции мочевыводящих путей;
2. кишечные инфекции.

Побочные эффекты.

1. Диспептические явления;
2. аллергия;
3. повышенная кровоточивость;
4. нарушение менструального цикла;
5. эмбриотоксическое действие.

2. Производные оксихинолина:

- нитроксолин (5НОК);
- хиниофон;
- хинозол.

Спектр действия: широкий, но преимущественно на грамотрицательную флору, а также оказывает противогрибковое и противопротозойное действие.

Устойчивость микроорганизмов к этим препаратам развивается очень медленно.

Показания к применению.

1. Урогенитальные инфекции:
 - цистит;
 - пиелонефрит;
 - уретрит;
 - простатит.
2. В качестве профилактики при катетеризации мочевого пузыря.

Побочные эффекты.

1. Способность к кумуляции.
2. Окрашивают экскреты в желтый цвет.

3. Производные хинолона:

- 1-е поколение:
 - налидиксовая кислота (неграм);
 - оксолиновая кислота;
 - пипемединовая кислота.
- 2-е поколение (фторхинолоны):
 - норфлоксацин;
 - офлоксацин.
- 3-е поколение:
 - гатифлоксацин.

4-е поколение:

- тровофлоксацин;
- моксифлоксацин;
- клинофлоксацин;
- цiproфлоксацин.

Химиотерапевтическая характеристика фторхинолонов

(2 – 4 поколение):

- высокая степень бактерицидного действия;
- широкий спектр антимикробного действия;
- невысокая частота резистентности;
- высокая биодоступность при введении per os;

- хорошо проникают в ткани и клетки макроорганизма, где создают терапевтические концентрации;
- удобство в применении (1-2 раза в сутки);
- возможность комбинирования с антибиотиками;
- высокая эффективность лечения инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей;
- невысокая частота побочных эффектов.

Побочные эффекты.

1. Тормозят развитие хрящевой ткани;
2. повышение epileptогенной готовности мозга;
3. возможно развитие колита;
4. фотосенсибилизация;
5. анемия, тромбоцитопения;
6. угнетение функций органов чувств (снижение остроты слуха, зрения, обоняния);
7. аллергические реакции.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ, ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.

1960 год – ВОЗ – декларировал, что прогноз об искоренении туберкулеза не оправдан.

1991 год – генеральная ассамблея ВОЗ принимает решение о необходимости усиления мероприятий по защите против туберкулеза.

2001 год – по данным ВОЗ: ежегодно в мире заболевает до 8 млн. человек, умирает 3 млн. человек.

Высокий рост туберкулеза в последние годы отмечен в Юго-Западной Азии, Африке и даже в США и Швейцарии. В Украине за последние 5 лет заболеваемость туберкулезом возросла в 8 раз.

Причины неэффективности химиотерапии туберкулеза.

- Лечение туберкулеза длительное от 9 месяцев до 3-х лет, что приводит к развитию устойчивости микобактерий к большинству противотуберкулезных препаратов;
- При длительном приеме резко возрастают побочные эффекты противотуберкулезных средств.

Виды устойчивости микобактерий.

Первичная лекарственная устойчивость развивается в случае, если больной заражен штаммом, устойчивым к большинству препаратов.

Вторичная лекарственная устойчивость возникает в ходе лечения больных противотуберкулезными препаратами и проявляется чаще всего к двум, трем и более средствам.

Групповая лекарственная устойчивость возникает в случае устойчивости к какой-либо группе противотуберкулезных средств (например, антибиотиков аминогликозидов).

Классификация противотуберкулезных средств.

По происхождению.

1. Синтетические средства:

- изониазид;
- пиперазид;
- этионамид;
- ПАСК (парааминосалицилат натрия).

2. Антибиотики:

- рифампицин;
- стрептомицина сульфат;
- канамицин;
- циклосерин;
- флоримицин.

По эффективности.

Группа А – средства обладающие наибольшей эффективностью:

- изониазид;
- рифампицин.

Группа Б – средства обладающие средней эффективностью:

- этамбутол;
- стрептомицин;
- этионамид;
- пиперазид;
- циклосерин;
- флоримицин.

Группа С – препараты умеренной эффективности:

- ПАСК;
- тиоацетазон.

Виды лечения туберкулеза.

- Химиотерапия: противотуберкулезные средства, противовоспалительные средства, десенсибилизирующие средства, иммуностимуляторы;
- хирургическое лечение;
- санаторно-курортное лечение.

Принципы химиотерапии туберкулеза.

1. Лечение должно быть длительным, непрерывным, контролируемым (определение концентрации препаратов в крови). Одновременно назначают 2-3 препарата, для достижения желаемого эффекта и снижения вероятности возникновения токсических эффектов.
2. Дозы противотуберкулезных препаратов назначаются с учетом возраста, массы тела и сопутствующих заболеваний больного. Уменьшить дозу возможно лишь в крайнем случае при проявлении резко выраженных побочных эффектов.
3. Применяемая комбинация противотуберкулезных средств, назначается до тех пор, пока имеется терапевтический эффект. На первом этапе лечения препараты назначаются систематически, а в последнем месяце – в интермитирующем режиме (периодически).
4. Противотуберкулезные средства используются чаще всего внутрь, не исключая другие пути введения, для особого контингента больных.
5. Контроль эффективности лечения:
 - проводят учет посещения больным лечебного заведения (один раз в месяц выдаются лекарственные препараты);
 - посещение больных на дому с подсчетом таблеток;
 - в закрытых учреждениях применяются лекарственные средства в присутствии медицинского персонала.

Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты, тубазид, ГИНК).

Характеризуется высокой противотуберкулезной активностью, эффективность в отношении внутриклеточных микроорганизмов, проявляет как бактериостатическое, так и бактерицидное действие, не действует на другие микроорганизмы.

Механизм действия изониазида.

Оказывает влияние на клеточные оболочки микобактерий. Ингибирует синтез миколиевой кислоты, которая является одним из компонентов клеточной стенки микобактерий. Препарат встраивается в синтез клеточной стенки, структура клеточной стенки при этом нарушается. Микобактерии сморщиваются, происходит выдавливание цитоплазмы, образуется аморфная масса.

Фармакокинетика.

Всасывание. Хорошо адсорбируется из ЖКТ, биодоступность – 80%, максимальная концентрация в крови через 1-2 часа.

Распределение. Хорошо проникает во все органы и ткани. Максимальное количество накапливается в легких, почках, печени, мышцах. Хорошо проникает через тканевые барьеры и в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация. Происходит путем ацетилирования. По скорости ацетилирования, все больные делятся на так называемые «быстрые» и «медленные» ацетилянты, что детерминировано генетически. У «медленных» ацетилянтов – при одной и той же введенной дозе концентрация изониазида в крови выше, чем у «быстрых». У «быстрых» ацетилянтов – быстрое снижение концентрации препарата в крови требует введение более высоких доз препарата.

Побочные эффекты. (как обычно!).

1. Лекарственная устойчивость формируется уже через 30 дней от начала приема препарата, для предупреждения необходимо комбинировать изониазид с другими препаратами.
2. Изониазид нарушает метаболизм пиридоксина за счет связывания с пиридоксальфосфатом, при этом возникают следующие симптомы:
 - периферическая невропатия;
 - потеря чувствительности и покалывание в ногах;
 - мышечная слабость;
 - нарушение психики;
 - нарушение координации движения;
 - неврит глазодвигательного нерва.

Для предупреждения вышеперечисленных симптомов назначают пиридоксин (в дозе 10 мг/кг).

3. Гепатотоксичность обусловлена образованием аммиака – повышается уровень печеночных ферментов, развивается гепатит.
4. Аллергические реакции: дерматит, агранулоцитоз, эозинофилия.

Рифампицин. Антибиотик широкого спектра, оказывает бактерицидное действие в отношении микобактерий, действует на внеклеточные так и на внутриклеточные бактерии.

Механизм действия рифампицина: связан с подавлением синтеза РНК.

Особенности фармакокинетики.

Период полувыведения равен 3,5 часа. В результате метаболизма в печени образуются активные продукты (метаболиты) сохраняющие антибактериальную активность. При туберкулезе применяют однократно за 30 мин до завтрака. Возможность перорального приема и высокая активность в отношении микобактерий позволяет считать рифампицин препаратом выбора.

Побочные эффекты.

1. Высокая гепатотоксичность, особенно у лиц с заболеванием печени, у больных алкоголизмом, у пожилых людей;
2. тромбоцитопения аутоиммунного происхождения – лечение проводят под контролем свертывания крови;
3. аллергические реакции (зуд, высыпания, покраснение);
4. гемолитическая анемия;
5. возможна острая почечная недостаточность, при этом прекращают подобный прием препарата;
6. гриппоподобный синдром;
7. окрашивает экскреты в красный цвет.

Рифампицин ускоряет метаболизм анальгетиков, противодиабетических средств и пероральных контрацептивов.

Этионамид. По строению близок к изониазиду, но активность его ниже. Оказывает диспепсические нарушения, вызывает боли в животе, метеоризм, тошнота.

Этамбутол. Менее эффективен по сравнению с изониазидом и рифампицином. Действует только на микобактерии, находящиеся в стадии размножения.

Механизм действия: снижает синтез РНК.

В терапевтических дозах побочные эффекты малочисленные. Наблюдается снижение остроты зрения, нарушается световое зрение. В связи с уменьшением выведения мочевой кислоты наблюдается обострение подагры.

ПАСК. Включение в комбинацию его с другими противотуберкулезными средствами снижает вероятность развития лекарственной устойчивости. Конкурирует с ПАБК микобактерий, вызывает бактериостатический эффект. ПАСК нейтрализуется соляной кислотой желудка, наблюдаются диспепсические расстройства, возможна протеинурия, кристаллурия, гепатит, гипокальциемия.

гингивит.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.

Противовирусные средства – это ЛС, применяемые при заболеваниях, вызванных патогенными вирусами.

Классификация.

По направлению действия на различные этапы внедрения вируса в клетку:

1. *препараты, угнетающие адсорбцию вируса на поверхности клетки и их проникновения в клетку:*
 - ремантадин;
 - амантадин (мидантан);
 - оксолин.
2. *лекарственные средства, угнетающие синтез РНК:*
 - ацикловир (зовиракс);
 - идоксорудин;
 - зидовудин.
3. *лекарственные средства, угнетающие сборку вирионов:*
 - митисазон (марборан).
4. *средства, повышающие резистентность организма к вирусу:*
 - *интерфероны, препараты лейкоцитарных интерферонов, рекомбинантные интерфероны:*
 - интерферон лейкоцитарный;
 - реаферон;
 - лаферон;
 - интрон.
 - *индукторы эндогенных интерферонов:*
 - циклоферон;
 - амизон;
 - дибазол.

Ремантадин и амантадин. Блокируют стадию депротенинизации вирусов. Имеют узкий спектр действия (вирус группы А). В настоящее время существует много устойчивых штаммов вируса к ремантадину.

Противопоказаны детям до 7 лет.

Оксолин. Способен взаимодействовать с вирусом до его поступления внутрь клетки, инактивируются и внутриклеточные вирусы, путем их химической взаимосвязи с гуаниловыми основаниями. Применяют в виде мазей, имеют низкий химиотерапевтический индекс.

Препараты аномальных нуклеотидов. Содержат дополнительные группировки, мешающие осуществлять их функции как «кирпичиков» при синтезе РНК и ДНК. Вирусная клетка не узнает химические аномалии. Попадая внутрь клетки, она использует как строительный материал для синтеза дочерних вирусов геномов РНК и ДНК, в результате чего прерывается синтез вируса.

Ацикловир. Синтетический аналог тимидина, ингибирует ДНК-полимеразу вируса.

На этапе распределения концентрация ацикловира в клетке с вирусом в три раза больше, чем в крови; вирусная тимидинкиназа быстрее клеточной связывается с ацикловиром; сродство ацикловира к вирусной ДНК-полимеразе выше, чем к аналогичному ферменту человека.

Применяют: местно, внутрь и парентерально.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства; неврологические нарушения (спутанность сознания, галлюцинации, сонливость); флебиты, чувства жжения при попадании на слизистые оболочки (для лечения герпеса).

Зидовудин. Наиболее активен в отношении ретровирусов. Попадает в клетку и при участии клеточных ферментов (тимидинкиназы и др.) фосфорилируются до моно-, ди-, трифосфатов зидовудина. Активная форма препарата ингибирует фермент обратную транскриптазу, нарушая синтез вирусной ДНК. Сродство зидовудина в 100 раз выше к обратной транскриптазе вируса, чем к ДНК-полимеразе человека. Резистентность к зидовудину возникает через 12-18 месяцев.

Побочный эффекты: анемия, тошнота, головная боль, миалгия, бессонница, озноб, кашель

Интерферон лейкоцитарный. Видоспецифический, низкомолекулярный гликопротеин, полученный из питательной жидкости, в которой культивируются человеческие лейкоциты или фибробласты в ответ на воздействие вируса.

Функция интерферонов – распознавание любой чужеродной генетической информации. Интерфероны взаимодействуют со специфическими участками связывания на поверхности клеток. Таким образом, происходит активация протеинкиназы и образование специфических низкомолекулярных ингибиторов синтеза белков.

Лекция №30.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА.

В настоящее время микозы достаточно распространены.

Поверхностные – вызывают дерматомицеты, дрожжевые грибы вызывают кандидомикоз; плесневые грибы вызывают аспергиллез.

Глубокие или системные микозы (поражение внутренних органов) протекают по типу сепсиса.

Классификация.

По происхождению.

1. Синтетические средства:

- производные имидазола:
 - клотримазол;
 - миконазол;
 - кетоназол (низорал).
- производные триазола:
 - итраконазол;
 - флуконазол (дифлюкан).
- производные ундецилоновой кислоты:
 - ундецин;
 - цинкундан.
- производные нитрофенола:
 - нитрофунгин
- другие:
 - декамин;
 - препараты йода;
 - красители;
 - кислота борная.

2. Антибиотики полиенового ряда:

- нистатин;
- леворин; амфотерицин;
- гризеофульвин.

По спектру действия.

1. ЛС, действующие на патогенные грибы:

- препараты для лечения системных микозов:
 - амфотерицин-В.
- средства для лечения дерматомикозов:
 - гризеофульвин.
- синтетические препараты.

2. ЛС, действующие на условно-патогенные грибы (кандидомикозы).

- полиеновые, антибиотики;
- препараты азолов;
- декамин.

Азолы – эта группа лекарств включает производные имидазола и триазола.

Широко используются в течение 15 лет. Обладают широким спектром действия, эффективны при местном и резорбтивном действии, хорошо переносятся.

Механизм действия: воздействуют на плазматическую мембрану грибковой клетки (специфический характер связывания эргостерола) – основное строение компонентов грибковой мембраны, не оказывает влияния на выработку холестерина.

Триазол обладает широким спектром действия, оказывает фунгистатический эффект. Резистентность к препарату возникает медленно.

Формы выпуска препаратов различные – лекарственная форма для инъекций, таблетки, капсулы, мази, кремы, свечи, спиртовые растворы, аэрозоли.

Побочные эффекты: местные раздражение слизистых оболочек, гиперемия кожных покровов, аллергические реакции, резорбтивные диспепсические нарушения, при в/в введении возможны флебиты.

Антибиотики полиеновой структуры.

Механизм действия: вступают во взаимодействие с эргостеролом, в мембране гриба образуются каналы, через которые происходит потеря внутриклеточных ионов, нарушается метаболизм грибов.

Нистатин, леворин. Имеют узкий спектр действия и применяются при кандидозах. Лучше использовать местно, поскольку препараты мало всасываются ЖКТ. Перорально применяют при кишечных кандидозах.

Амфотерицин-В. Обладает широким спектром действия. Его вводят в/в капельно в сильно разведенном состоянии, т. к. препарат не всасывается в ЖКТ. Амфотерицин распределяется по органам и тканям, но плохо проникают во внутрь органов и клеток, плохо проникают через ГЭБ (при менингите вводят эндолюмбально). Выводится почками через 24 часа. Имеет способность кумулировать, что обеспечивает длительную циркуляцию в организме.

Побочные эффекты.

1. Аллергические реакции;
2. диспепсические расстройства;
3. повышение температуры тела;
4. снижение АД;
5. нейротоксичность (тремор, судороги);
6. нефротоксичность;
7. гематотоксичность (анемии);
8. местное раздражение (флебиты).

Гризеофульвин. Образует комплекс, вступает во взаимодействие с гуанидином - основанием РНК гриба и вызывает торможение синтеза белка. Активен в отношении возбудителей дерматомикозов. Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно с приемом жирной пищи. Накапливается в кератинсодержащих клетках (ногтевые матрицы).

Побочные эффекты:

1. Канцерогенная активность;
2. раздражающее действие на ЖКТ;
3. фотосенсибилизация;
4. аллергические реакции некротизированного характера

Нитрофунгин (хлорнитрофенол). Применяют местно при дерматомикозах, используют спиртовой раствор.
Дикамин. Представляет собой катионный детергент, применяют местно в виде мази или порошка.