

ФАРМАКОЛОГИЯ

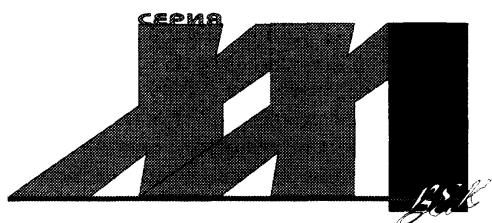
Под редакцией докт. мед. наук, проф. Р.Н. Аляутдина

2-е издание, исправленное

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов
России в качестве учебника для студентов
фармацевтических вузов и фармацевтических
факультетов медицинских вузов

Допущено Министерством образования
Российской Федерации в качестве
учебника для студентов медицинских
вузов, обучающихся по специальности
«040500 Фармация»

**УЧЕБНИК
ДЛЯ ВУЗОВ**



МОСКВА
Издательский дом
ГЭОТАР-МЕД
2004

УДК 615.1(075.8)

ББК 52.81я73

A60

Рецензенты:

Зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и иммунологии Пермской фармацевтической академии, докт. мед. наук, проф.
В.В. Юшков

Зав. кафедрой фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО Рязанского государственного медицинского университета, докт. мед. наук, проф.
В.Г. Макарова

A60 Фармакология/ Под ред. Р.Н. Аляутдина. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 592 с.: ил.

ISBN 5-9231-0441-5

Учебник содержит материал по фармакологии для студентов фармацевтических вузов. В первой части учебника рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики, общие вопросы, касающиеся побочного и токсического действия лекарственных веществ, обсуждаются основные виды лекарственной терапии. Вторая часть включает главы, в которых в соответствии с принятой фармакологической классификацией содержатся сведения об основных группах лекарственных средств и лекарственных препаратах, наиболее широко применяемых в отечественной медицинской практике. В большинстве глав приводятся краткие сведения о патогенезе заболеваний, при лечении которых используются определенные группы лекарственных средств. В конце каждой главы представлен материал о взаимодействии препаратов данной фармакологической группы с другими лекарственными средствами.

В соответствии с современными требованиями к учебной и справочной литературе первыми приведены международные непатентованные названия лекарственных препаратов, а их основные синонимы (торговые названия) даны в скобках.

Учебник написан в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения РФ и предназначен для студентов фармацевтических институтов и факультетов. Допущен Министерством образования РФ в качестве учебника для студентов медицинских вузов, обучающихся по специальности «040500 — Фармация».

УДК 615.1(075.8)

ББК 52.81я73

Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.

ISBN 5-9231-0441-5

© Коллектив авторов, 2004

© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Список сокращений	10
Введение (Т.А. Зацепилова)	12
Часть I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	26
Глава 1. Фармакокинетика (Т.А. Зацепилова, Д.А. Еникеева)	26
1.1. Всасывание лекарственных веществ. Пути введения лекарственных средств	30
1.2. Распределение лекарственных веществ в организме	37
1.3. Депонирование лекарственных веществ в организме	38
1.4. Биотрансформация лекарственных веществ	39
1.5. Выведение лекарственных веществ из организма	44
1.6. Математическое моделирование фармакокинетических процессов	45
Глава 2. Фармакодинамика (Т.А. Зацепилова, Д.А. Еникеева)	53
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ	53
2.2. Виды действия лекарственных веществ	59
Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ (Т.А. Зацепилова, О.Н. Давыдова)	61
3.1. Свойства лекарственных веществ	61
3.2. Свойства организма	64
3.3. Режим назначения лекарственных веществ	66
А. Повторное применение лекарственных веществ	66
Б. Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных веществ	68
3.4. Хронофармакология	73
Глава 4. Понятие о фармакопрофилактике и фармакотерапии. Виды лекарственной терапии (Т.А. Зацепилова)	76
Глава 5. Побочное и токсическое действие лекарственных веществ (Т.А. Зацепилова)	77
Часть II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	81
Нейротропные средства	81
Средства, влияющие на периферическую нервную систему	81
А. Средства, действующие на афферентную иннервацию (Л.Р. Королева)	81
Глава 6. Средства, угнетающие афферентную иннервацию	82
6.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики)	82
6.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства	89

Глава 7. Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов	92
7.1. Раздражающие средства	93
Б. Средства, действующие на эфферентную иннервацию (Т.А. Зацепилова, Д.А. Еникеева)	95
Глава 8. Средства, действующие на холинергические синапсы	98
8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы	100
8.1.1. Холиномиметики	100
8.1.2. Антихолинэстеразные средства	107
8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы	114
8.2.1. М-холиноблокаторы	114
8.2.2. Ганглиоблокаторы	121
8.2.3. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы	123
8.2.4. Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина	127
Глава 9. Средства, действующие на адренергические синапсы	128
9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы	131
9.1.1. Адреномиметики	131
9.1.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)	140
9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы	143
9.2.1. Адреноблокаторы	143
9.2.2. Симпатолитики	152
Средства, действующие на центральную нервную систему	156
Глава 10. Средства для наркоза (общие анестетики) (Р.Н. Аляутдин)	159
10.1. Средства для ингаляционного наркоза	160
10.2. Средства для неингаляционного наркоза	163
Глава 11. Снотворные средства (Р.Н. Аляутдин)	167
11.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия	168
11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия	172
Глава 12. Противоэпилептические средства (Р.Н. Аляутдин)	176
Глава 13. Противопаркинсонические средства (Р.Н. Аляутдин)	185
Глава 14. Аналгезирующие средства (Р.Н. Аляутдин)	192
14.1. Средства преимущественно центрального действия	193
14.1.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики	193
14.1.2. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью	202
14.1.3. Анальгетики со смешанным механизмом действия	203
14.2. Аналгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства)	203
Глава 15. Психотропные средства (В.Н. Чубарев)	206
15.1. Антипсихотические средства (нейролептики)	206
15.2. Антидепрессанты	218
15.3. Нормотимические средства (соли лития)	229

15.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы)	230
15.5. Седативные средства	233
15.6. Психостимуляторы	235
15.7. Ноотропные средства	239
Глава 16. Аналептические средства (В.Н. Чубарев)	241
Средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем	244
Глава 17. Средства, влияющие на функции органов дыхания (В.Е. Петров, Л.Р. Королева)	244
17.1. Стимуляторы дыхания	244
17.2. Противокашлевые средства	245
17.3. Отхаркивающие средства. Сурфактанты	246
17.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме	251
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	262
Глава 18. Кардиотонические средства (О.И. Давыдова)	262
Глава 19. Антиаритмические средства (О.Л. Давыдова)	270
Глава 20. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения (О.И. Давыдова)	281
20.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)	282
20.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда	291
Глава 21. Гипотензивные средства (антигипертензивные средства) (О.Н. Давыдова)	293
21.1. Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства)	296
21.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы	299
21.3. Сосудорасширяющие средства миотропного действия	302
21.4. Мочегонные средства (диуретики)	305
Глава 22. Средства, повышающие артериальное давление (гипертензивные средства) (О.Н. Давыдова)	308
Глава 23. Средства, применяемые при недостаточности мозгового кровообращения (Б.К. Романов)	309
Глава 24. Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов (гиполипидемические средства) (О.Н. Давыдова)	315
Глава 25. Ангиопротекторы (Б.К. Романов)	323
Средства, влияющие на систему крови	327
Глава 26. Средства, регулирующие кроветворение (Т.А. Зацепилова)	327
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз	327
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз	331

Глава 27. Средства, влияющие на тромбообразование (Д.А. Еникеева)	334
27.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)	336
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови	344
27.2.1. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)	345
27.2.2. Средства, повышающие свертывание крови	350
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз	352
27.3.1. Фибринолитические (тромболитические) средства	352
27.3.2. Антифибринолитические средства	354
Глава 28. Мочегонные средства (диуретики) (Ф.П. Крендаль, Б.К. Романов)	355
28.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев	358
28.2. Антагонисты альдостерона	361
28.3. Осмотические диуретики	361
Глава 29. Средства, влияющие на миометрий (Б.К. Романов)	364
Глава 30. Средства, влияющие на функции органов пищеварения (Б.К. Романов)	371
30.1. Средства, влияющие на аппетит	371
30.2. Рвотные и противорвотные средства	372
30.3. Антацидные средства и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства)	374
30.4. Гастропротекторы	378
30.5. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы	379
30.6. Ингибиторы протеолиза	381
30.7. Желчегонные средства	382
30.8. Гепатопротекторные средства	385
30.9. Холелитические средства	385
30.10. Слабительные средства	386
30.11. Антидиарейные средства	388
30.12. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника	389
Средства, регулирующие процессы обмена веществ	392
Глава 31. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	392
31.1. Гормональные средства белково-пептидной структуры (В.Е. Петров)	393
31.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза	393
31.1.2. Препараты гормонов эпифиза	401
31.1.3. Препарат гормона парашитовидных желез. Препараты гормона С-клеток щитовидной железы (кальцитонин)	401
31.1.4. Препараты гормонов щитовидной железы(тиреоидные гормоны). Антитиреоидные средства	403
31.1.5. Препараты гормонов поджелудочной железы	406
31.1.6. Синтетические противодиабетические средства	410
31.2. Гормональные средства стероидной структуры (Б.К. Романов)	417
31.2.1. Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетических заменителей и антагонистов	417

31.2.2. Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	424
31.2.2.1. Препараты женских половых гормонов	424
А. Эстрогенные и антиэстрогенные препараты	424
Б. Гестагенные и антигестагенные препараты	427
В. Противозачаточные (контрацептивные) средства	429
31.2.2.2. Препараты мужских половых гормонов (андрогены) и антиандrogenные средства	433
31.2.2.3. Анаболические стeroиды	435
Глава 32. Витамины (Н.Г. Преферанская)	438
Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы	448
Глава 33. Противовоспалительные средства (О.Н. Давыдова)	448
Глава 34. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства) (Р.Н. Аляутдин)	455
Глава 35. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства) (Е.Н. Якушева, Б.К. Романов)	457
35.1. Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры)	457
35.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)	462
35.3. Противоаллергические средства	473
Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства	479
Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства (В.Ю. Балабаньян)	480
Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях	486
Глава 37. Антибактериальные химиотерапевтические средства (В.Ю. Балабаньян)	487
37.1. Антибиотики	487
37.2. Синтетические антибактериальные средства	503
37.3. Противосифилитические средства	514
37.4. Противотуберкулезные средства	515
Глава 38. Противогрибковые средства (В.Ю. Балабаньян)	522
Глава 39. Противовирусные средства (В.Ю. Балабаньян)	527
Глава 40. Средства для лечения протозойных инфекций (Б.К. Романов)	534
40.1. Противомалярийные средства	534
40.2. Препараты для лечения трихомониаза, лейшманиоза, амебиаза и других протозойных инфекций	536
Глава 41. Противоглистные (антигельминтные) средства (Б.К. Романов)	541

Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях	545
Глава 42. Противоопухолевые средства (В.Ю. Балабаньян)	545

Глава 43. Общие принципы терапии отравлений лекарственными средствами (Т.А. Зацепилова)	552
---	-----

Глава 44. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства (И.И. Краснюк)	554
--	-----

Приложение	559
Общая рецептура (Е.Н. Якушева)	589
Алфавитный указатель препаратов	573

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий учебник написан авторским коллективом кафедры фармакологии фармацевтического факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в соответствии с заказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Впервые учебник по фармакологии для студентов фармацевтических институтов был написан профессором М.П. Николаевым еще в 1942 г. (переиздан в 1948 г.). В этом учебнике особое внимание уделялось химическому строению лекарственных веществ и связи химической структуры с фармакологической активностью. В учебнике были затронуты вопросы биологической оценки качества лекарственных веществ и сроков их хранения. Впервые были освещены вопросы зависимости действия лекарственных веществ от состояния организма (патология печени, почек, воспалительный процесс и т.д.). В учебнике М.П. Николаева была представлена четкая фармакологическая классификация лекарственных средств по группам в соответствии с их преимущественным действием на определенные физиологические системы.

Затем по такому же плану были изданы учебники Г.Н. Першина и Е.И. Гвоздевой (1961 и 1967 гг.).

В дальнейшем (1977 и 1991 гг.) создание учебников по фармакологии для провизоров продолжил ученик М.П. Николаева, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Кудрин, который впервые ввел в учебник элементы патофизиологии, а также принципы и правила рационального использования лекарственных средств с учетом времени приема пищи и биологических ритмов организма (хронофармакология). Большое внимание в учебнике уделялось сравнительной оценке препаратов по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, что явилось фундаментом для обоснованной замены одного препарата на другой провизором.

Авторский коллектив продолжил традиции написания учебников по фармакологии для провизоров с учетом современных требований к их подготовке и нового обширного материала по фармакологии, появившегося за последние годы.

Современная фармакология развивается чрезвычайно динамично. В последние годы появились новые фармакологические группы лекарственных средств, внедряются новые биотехнологические процессы получения лекарственных препаратов. Использование новых лекарственных форм позволяет оптимизировать применение уже известных лекарственных веществ.

Задачи, значение и положение предмета фармакологии в фармацевтических и медицинских учебных заведениях существенно различаются, что нашло отражение в учебнике по фармакологии для провизоров.

При изложении вопросов фармакологии для провизоров учитывалось, что в системе высшего фармацевтического образования этот предмет является специ-

альностью, которая связывает все фармацевтические дисциплины с теоретической и практической медициной.

Провизоры имеют дело со всем арсеналом лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики различных заболеваний. В связи с этим необходимы знания различных медицинских дисциплин и, в особенности, патологии и фармакотерапии.

В учебнике при рассмотрении вопросов частной фармакологии в каждой главе содержатся сведения об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях соответствующих нозологических форм.

В учебнике содержатся сведения об основных фармакологических свойствах лекарственных препаратов (классификация, химическая структура, фармакокинетика, фармакодинамика, показания и противопоказания к применению, побочные эффекты, нежелательное взаимодействие между лекарственными средствами, формы выпуска и информация для пациентов).

Учебник полностью отвечает программе по фармакологии 2002 г. и предназначен для самостоятельной подготовки студентов к практическим занятиям.

При завершении изучения курса фармакологии студент должен уметь:

1. Ориентироваться в номенклатуре лекарственных средств, распределять препараты по химическим, фармакологическим и фармакотерапевтическим группам.
2. Определять международные непатентованные и коммерческие названия, аргументировать возможность замены отсутствующего препарата на другой с аналогичной фармакологической активностью.
3. Контролировать правильность выписывания рецепта и корректировать его.
4. Пользоваться справочной литературой по лекарственным средствам, влаждеть составлением и передачей фармацевтической информации для врачей и населения.
5. Информировать население о рациональном приеме лекарственных средств и обращении с ними, о вреде токсикомании и наркомании.

Авторы рассчитывают на дружескую критику и пожелания провизоров и фармакологов.

Авторский коллектив

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	— аденоzinдинифосфат
Амп.	— ампула
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
АТФ	— аденоzinтрифосфат
АЦХ	— ацетилхолин
АХЭ	— ацетилхолинэстераза
AUC	— площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества—время»
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГР	— гликопротеин
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДА	— дофамин
ДОФА	— диоксифенилаланин
ЕД	— единица действия
МЕД	— международная единица действия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкин
IP₃	— инозитол-1,4,5-трифосфат
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
КСФ	— колониестимулирующий фактор
ЛВ	— лекарственное вещество
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛС	— лекарственное средство
ЛП	— липопротеин
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
ЛТ	— лейкотриен
МАО	— моноаминоксидаза
МНН	— международное непатентованное название

НА	— норадреналин
NMDA	— N-метил-D-аспартат
ПГ	— простагландин
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
С	— концентрация
C _{max}	— максимальная концентрация лекарственного вещества
СМЖ	— спинномозговая жидкость
ССС	— сердечно-сосудистая система
t _{1/2}	— период полуэлиминации лекарственного вещества
TxA ₂	— тромбоксан A ₂
ФЛ	— фосфолипаза
ФЛА ₂	— фосфолипаза A ₂
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЦАМФ	— циклический аденоzinмонофосфат
ЦГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦОГ	— циклооксигеназа
ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *pharmacón* – лекарство, яд; и *logos* – учение) – наука о взаимодействии лекарственных веществ и организма.

Основными задачами фармакологии является создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств, и изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

Фармакология является самостоятельной наукой и составной частью современной терапии, она выполняет роль связующего звена между теоретическими знаниями и практической областью медицины. Являясь областью активного информационного обмена между естественно-научной основой медицины – биологией, химией, физиологией, морфологией и специальным медицинским знанием – терапией (клиническими дисциплинами), фитотерапией, фармацией, токсикологией, фармакология дает почувствовать огромную взаимную пользу одного знания для другого.

Фармакология имеет большое общебиологическое значение. Раскрытие механизмов действия лекарственных веществ помогает расширить представления о химической сущности процессов, происходящих в живых клетках, механизмах регуляции функций систем организма. В этом случае лекарственные вещества выступают в роли фармакологических «зондов», помогающих оценить наличие, направленность и выраженность ответных реакций со стороны клеток, тканей, органов и систем.

Вначале на экспериментальных животных, а затем в организме человека фармакология изучает взаимодействие веществ любого происхождения с биологическими системами на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, на уровне функциональных систем и целостного организма.

В фармакологии, как в медико-биологической науке, принято выделять три основные части: теоретическую,

экспериментальную и клиническую. Теоретическая и экспериментальная части фармакологической науки составляют фундаментальную фармакологию. Экспериментальная фармакология является связующим звеном между теоретической и клинической фармакологией.

Предмет экспериментальной фармакологии составляет моделирование механизмов взаимодействия лекарственных средств с биологическими системами (организм человека или экспериментального животного) на различных уровнях (субклеточный, тканевой, органный, системный) и изучение возникающих при этом эффектов. В экспериментальной фармакологии, являющейся основой для решения новых задач в области фармакологической науки, можно выделить три основных методических подхода: биохимический; физиологический; морфологический.

Используя биохимический подход, фармакология изучает природу реакций взаимодействия между лекарственным веществом и биомолекулами. Используя физиологический и морфологический подходы, фармакология анализирует изменения функции и строения органов и систем, вызываемых фармакологическим воздействием.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Существуют различные источники, из которых современными технологическими методами можно получить лекарственные вещества.

1. Минеральные соединения (магния сульфат, натрия сульфат).
2. Ткани и органы животных (инсулин, препараты гормонов щитовидной железы, ферментные препараты, препараты, регулирующие пищеварение).
3. Растения (сердечные гликозиды, морфин, резерпин).
4. Микроорганизмы (антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, макролиды и др.). В 40-х годах XX века была впервые разработана технология получения антибиотиков из почвенных грибов. С 80-х годов XX века разработана технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (человеческие инсулины).
5. Химический синтез (сульфаниламиды, парацетамол, кислота валпроевая, новокаин, кислота ацетилсалicyловая). С середины XIX века лекарственные вещества активно стали получать химическим путем. Большинство современных лекарственных веществ являются продуктами химического синтеза.

ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным государственными учреждениями – Фармакопейным Комитетом, Фармакологическим Комитетом, Управлением МЗ РФ по внедрению новых лекарственных средств.

Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами – GLP (Good Laboratory Practice – Качественная лабораторная практика), GMP (Good Manufacturing Practice – Качественная

14 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ

производственная практика) и GCP (Good Clinical Practice – Качественная клиническая практика).

Знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является официальное разрешение процесса их дальнейшего исследования – IND (Investigation New Drug).

Получение новой активной субстанции (действующего вещества или комплекса веществ) идет по трем основным направлениям.

Химический синтез лекарственных веществ

- Эмпирический путь: скрининг, случайные находки;
- Направленный синтез: воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул;
- Целенаправленный синтез (рациональный дизайн химического соединения), основанный на понимании зависимости «химическая структура – фармакологическое действие».

Эмпирический путь (от греч. *empeiria* – опыт) создания лекарственных веществ основан на методе «проб и ошибок», при котором фармакологи берут ряд химических соединений и определяют с помощью набора биологических тестов (на молекулярном, клеточном, органном уровнях и на целом животном) наличие или отсутствие у них определенной фармакологической активности. Так, наличие противомикробной активности определяют на микроорганизмах; спазмолитической активности – на изолированных гладкомышечных органах (*ex vivo*); гипогликемической активности – по способности понижать уровень сахара в крови испытуемых животных (*in vivo*). Затем среди исследуемых химических соединений выбирают наиболее активные и сравнивают степень их фармакологической активности и токсичности с существующими лекарственными средствами, которые используются в качестве стандарта. Такой путь отбора активных веществ получил название лекарственного скрининга (от англ. screen – отсеивать, сортировать). Ряд препаратов был внедрен в медицинскую практику в результате случайных находок. Так было выявлено противомикробное действие азокрасителя с сульфаниламидной боковой цепью (красного стрептоцида), в результате чего появилась целая группа химиотерапевтических средств – сульфаниламиды.

Другой путь создания лекарственных веществ состоит в получении соединений с определенным видом фармакологической активности. Он получил название направленного синтеза лекарственных веществ. Первый этап такого синтеза заключается в воспроизведении веществ, образующихся в живых организмах. Так были синтезированы адреналин, норадреналин, ряд гормонов, простагландины, витамины.

Химическая модификация известных молекул позволяет создать лекарственные вещества, обладающие более выраженным фармакологическим эффектом и меньшим побочным действием. Так, изменение химической структуры ингибиторов карбоангидразы привело к созданию тиазидных диуретиков, обладающих более сильным диуретическим действием.

Введение дополнительных радикалов и фтора в молекулу налидиксовой кислоты позволило получить новую группу противомикробных средств – фторхинононов с расширенным спектром противомикробного действия.

Целенаправленный синтез лекарственных веществ подразумевает создание веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной на-

правленностью действия. Примером может служить создание блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов. Было известно, что гистамин является мощным стимулятором секреции хлористоводородной кислоты в желудке и что противогистаминные средства (применяемые при аллергических реакциях) не устраняют этот эффект. На этом основании был сделан вывод, что существуют подтипы гистаминовых рецепторов, выполняющих различные функции, и эти подтипы рецепторов блокируются веществами разной химической структуры. Была выдвинута гипотеза, что модификация молекулы гистамина может привести к созданию селективных антагонистов гистаминовых рецепторов желудка. В результате рационального дизайна молекулы гистамина в середине 70-х годов XX века появилось противоязвенное средство циметидин – первый блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов.

Выделение лекарственных веществ из тканей и органов животных, растений и минералов

Таким путем выделены лекарственные вещества или комплексы веществ: гормоны; галеновы, новогаленовы препараты, органопрепараты и минеральные вещества.

Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов, методами биотехнологии (клеточной и генной инженерии)

Выделением лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов, занимается *биотехнология*.

Биотехнология использует в промышленном масштабе биологические системы и биологические процессы. Обычно применяются микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных.

Биотехнологическими методами получают полусинтетические антибиотики. Большой интерес представляет получение в промышленном масштабе инсулина человека методом генной инженерии. Разработаны биотехнологические методы получения соматостатина, фолликулостимулирующего гормона, тироксина, стероидных гормонов.

После получения новой активной субстанции и определения ее основных фармакологических свойств она проходит ряд доклинических исследований.

Доклинические испытания

Помимо изучения специфической активности, во время доклинических испытаний в опытах на животных полученная субстанция исследуется на острую и хроническую токсичность; исследуется также ее влияние на репродуктивную функцию; субстанция исследуется на эмбриотоксичность и тератогенность; канцерогенность; мутагенность. Эти исследования проводятся на животных в соответствии со стандартами GLP. В ходе этих исследований определяют среднюю эффективную дозу (ED_{50} – доза, которая вызывает эффект у 50% животных) и среднюю летальную дозу (LD_{50} – доза, которая вызывает гибель 50% животных).

Клинические испытания

Планирование и проведение клинических испытаний проводятся клиническими фармакологами, клиницистами, специалистами по статистике. Эти испытания проводятся на основе системы международных правил GCP. В Российской

16 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ

Федерации на основе правил GCP разработан и применяется стандарт отрасли «Правила проведения качественных клинических испытаний».

Правила GCP – это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся клинические испытания, а также анализируются и обобщаются их результаты. При следовании этим правилам полученные результаты действительно отражают реальность, а пациенты не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации. Другими словами, GCP объясняет, как получать достоверные научные данные и заботиться при этом о благополучии участников медицинских исследований.

Клинические испытания проводятся в 4 фазы.

I фаза клинических испытаний проводится с участием небольшого числа добровольцев (от 4 до 24 человек). Каждое исследование проводится в одном центре, длится от нескольких дней до нескольких недель.

Обычно к I фазе относятся фармакодинамические и фармакокинетические исследования. В ходе испытаний I фазы исследуют:

- фармакодинамику и фармакокинетику одной дозы и множественных доз при разных путях введения;
- биодоступность;
- метаболизм активной субстанции;
- влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику активной субстанции;
- взаимодействие активной субстанции с другими лекарственными средствами.

В ходе I фазы получают предварительные данные о безопасности препарата и дают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека.

II фаза клинических испытаний предназначена для оценки эффективности активной субстанции (лекарственного вещества) у больных с профильным заболеванием, а также для выявления отрицательных побочных явлений, связанных с применением препарата. Исследования II фазы проводят под очень строгим контролем и наблюдением на больных в группе 100–200 человек.

III фаза клинических испытаний представляет собой многоцентровые расширенные исследования. Они проводятся после получения предварительных результатов, указывающих на эффективность лекарственного вещества, и их главная задача – получить дополнительные сведения по эффективности и безопасности различных лекарственных форм препарата, которые необходимы для оценки общего соотношения пользы и риска от его применения, а также для получения дополнительных сведений для составления медицинской маркировки. Проводится сопоставление с другими препаратами этой группы. Эти исследования обычно охватывают от нескольких сотен до нескольких тысяч человек (в среднем 1000–3000). В последнее время появился термин « megaисследования », в которых могут принимать участие свыше 10 000 пациентов. В ходе проведения III фазы определяются оптимальные дозы и схемы введения, изучаются характер наиболее частых нежелательных реакций, клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние возраста, сопутствующих состояний и т.п. Условия исследований максимально приближены к реальным условиям применения препарата. Такие исследования вначале проводятся с использованием открытого метода (open) (врач и больной знают, какой препарат применяется – новый, контрольный или плацебо). Дальнейшие исследования проводятся одинарным слепым (single-blind) методом (больной не знает, какой препарат применяется – новый, контрольный или плацебо), двойным слепым (double-blind) методом, при котором ни врач, ни

больной не знают, какой препарат применяется – новый, контрольный или плацебо, и тройным слепым (*triple-blind*) методом, когда ни врач, ни больной, ни организаторы и статистики не знают назначенной терапии у конкретного пациента. Этую фазу рекомендуют проводить в специализированных клинических центрах.

Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями решения о его регистрации и возможности медицинского использования.

Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов

Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов является основным видом контроля качества воспроизведенных (генерических) препаратов – лекарственных препаратов, содержащих то же лекарственное вещество в той же дозе и лекарственной форме, что и оригинальный лекарственный препарат.

Два лекарственных препарата (в одной лекарственной форме) являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного вещества и одинаковую скорость достижения максимальной концентрации вещества в крови.

Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований. В Российской Федерации исследования биоэквивалентности регламентируются «Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов».

Регистрация лекарственного препарата

Полученные в ходе исследований данные оформляются в виде соответствующих документов, которые направляются в государственные организации, регистрирующие данный препарат и дающие разрешение на его медицинское применение. В Российской Федерации регистрация лекарственных препаратов производится Министерством здравоохранения РФ.

Постмаркетинговые испытания

Регистрация препарата не означает, что исследования его фармакологических свойств прекращены. Существует IV фаза клинических испытаний, которая получила название «постмаркетинговых исследований», т.е. IV фаза клинических исследований проводится после начала продажи препарата с целью получения более подробной информации о безопасности и эффективности препарата в различных лекарственных формах и дозах, при длительном применении у различных групп пациентов, что позволяет более полно оценить стратегию применения препарата и выявить отдаленные результаты лечения. В исследованиях принимает участие большое количество пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные эффекты. Исследования IV фазы также направлены на оценку сравнительной эффективности и безопасности препарата. Полученные данные оформляются в виде отчета, который направляется в организацию, давшую разрешение на выпуск и применение препарата.

18 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ

В том случае, если после регистрации препарата проводятся клинические испытания, целью которых является изучение новых, незарегистрированных свойств, показаний, методов применения или комбинаций лекарственных веществ, то такие клинические испытания рассматриваются, как испытания нового лекарственного препарата, т.е. считаются исследованиями ранних фаз.

ИСТОРИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Искусство врачевания с глубокой древности было тесно связано с естествознанием и общей культурой человека. В древней Руси лечение болезней и приготовление лекарств находилось в руках знахарей, которые обобщали народный опыт лечения болезней с помощью лекарственных растений и минеральных веществ. После появления славянской азбуки (IX век) создались условия для записи устных сведений народной медицины в летописях. В средние века на Руси уже были известны труды великих врачей — Гиппократа, Галена, Авиценны.

С началом образования крупных княжеств знания о лекарственных растениях стали систематизировать и появились первые рукописные труды — травники, где были описаны лечебные свойства трав и способы приготовления из них сборов, настоев, отваров. В XII веке дочь киевского князя Ярослава Мудрого Евпраксия написала трактат о мазях. В 1534 г. был широко известен травник «Благопрохладный вертоград» (вертоград по-древнеславянски — сад). Когда появилось книгопечатание, типографским способом стали издаваться лечебники. В этот период существовали зелейные лавки, в которых продавались лекарственные травы.

При Иване Грозном в 1581 г. в Москве появилась первая аптека и была создана Аптекарская Палата (административный орган, управлявший медициной и фармацией). В Москве, Рязани, Новгороде успешно развивались аптекарские огороды, где культивировали и выращивали лекарственные растения. В 1594 г. в Москве была организована школа лекарей. С этого времени началось становление национальной русской медицины, фармации и фармакологии.

В период реформ Петра I торговать лекарствами разрешалось только в аптеках. В Москве было открыто 8 аптек. В 1707 г. была образована Медицинская канцелярия по управлению госпиталями, госпитальными школами, аптеками. В 1725 г. при Петербургской Академии наук были открыты отделения анатомии, физиологии, химии и организованы экспедиции в Сибирь и на Дальний Восток для расширения знаний о лекарственных растениях.

Огромное влияние на развитие медицины и фармакологии оказали труды великого русского ученого М.В. Ломоносова (1711–1765) по атомно-кинетической концепции в химии, об изменяемости веществ и всеобщей связи явлений в природе.

Первым русским профессором-фармакологом, преподававшим в московской госпитальной школе, был К.И. Щепин (1728–1770), который защитил диссертацию о лечебных свойствах хлебного кваса.

В 1764 г. при Московском университете, был открыт медицинский факультет, на котором началось преподавание «врачебного веществословия» — комплексного предмета, включающего фармацию, рецептуру, фармакологию, токсикологию, фармакотерапию, учение о минеральных водах. Открытие Петербургской Медико-хирургической академии (1799) и медицинских факультетов Казанского, Харьковского (1804) университетов также способствовало развитию фармакологии и фармации.

В 1778 г. в России впервые издается Государственная Фармакопея на латинском языке, а в 1866 г. – на русском языке.

В начале XIX века были выпущены отечественные учебники по фармакологии, первым из которых был учебник профессора фармакологии, акушерства и гинекологии Н. Максимовича-Амбодика (1744–1812) – «Врачебное веществовсловие или описание целительных растений».

В этот период начал научную деятельность основоположник отечественной фармации и фармакологии академик А.П. Нелюбин (1785–1858), который определял фармакологию как систему точных знаний, основанную на изучении химических и физических свойств лекарственных средств, методов синтеза, приготовления лекарственных форм и действия лекарств в зависимости от состояния организма. А.П. Нелюбин выделил фармакологию и фармацию в самостоятельные предметы и предложил их раздельное преподавание. А.П. Нелюбин был сторонником экспериментального изучения действия лекарств и ядов на животных.

В 1835 г. профессор А.А. Иовский (1796–1884) выпустил в свет учебник «Начертание общей фармакологии»

В 1864 г. на медицинском факультете Московского университета кафедра врачебного веществовсловия была разделена на две самостоятельные кафедры: кафедру фармации с фармакогнозией и кафедру фармакологии, которую возглавил профессор А.А. Соколовский (1822–1891) – автор учебников «Курс органической фармакодинамики, основанной на химико-физиологических началах» (1869) и «Неорганическая фармакология» (1871).

В медицинских учебных заведениях Петербурга, Москвы, Казани, Юрьева физиологами и фармакологами начали проводиться экспериментальные исследования лекарств на животных. Е.В. Пеликан (1824–1884) изучал действие кураре и строфанта; А.М. Филомафитский (1807–1849) исследовал действие эфира и хлороформа; великий русский хирург Н.И. Пирогов (1810–1881) изучал наркотическое действие эфира на собаках, а затем ввел эфирный наркоз в хирургическую практику; профессор Казанского университета И.М. Догель (1830–1916) изучал влияние лекарственных веществ на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, в середине XIX века исследования в области фармакологии велись в двух направлениях. Первое направление устанавливало зависимость действия лекарств на организм от их химического состава и способа изготовления. Второе направление устанавливало характер и механизм действия лекарств на органы и физиологические системы и целый организм. Оба эти направления дополняли друг друга и были научным фундаментом для клинической фармакологии и фармакотерапии.

Развитию экспериментальной фармакологии способствовали также успехи химии, разработавшей методы выделения индивидуальных чистых веществ из лекарственных растений. К середине XIX века были выделены алкалоиды: морфин (1806), эметин (1817), кофеин (1819), хинин (1820), атропин (1833). Эти соединения оказывали на организм такое же действие, как и целые растения, в связи с чем сформировалось представление о действующих веществах, содержащихся в лекарственном растительном сырье, что в свою очередь позволило фармакологам изучать механизмы действия чистых веществ. Были также установлены структурные формулы кофеина, атропина, кокаина, эфедрина и др.

Вторая половина XIX века в России характеризуется дальнейшими и разносторонними глубокими экспериментальными работами в области фармакологии.

Основатель русской физиологии И.М. Сеченов (1829–1905) в 1860 г. защитил диссертацию «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения» и в

20 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ

дальнейшем проводил изучение действия различных веществ на нервную и мышечную системы.

Великий русский физиолог И.П. Павлов (1849–1936) начал свою научную деятельность с изучения действия сердечных гликозидов и жаропонижающих средств. Он с 1890 по 1895 г. возглавлял кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии Петербурга. Под его руководством было изучено влияние на ЦНС бромидов и кофеина, на систему пищеварения – горечей и других веществ.

И.И. Мечников (1845–1916) создал теорию иммунитета, главной частью которой было учение о фагоцитозе как защитном механизме организма, что впоследствии явилось фундаментом для изыскания и изучения действия лекарственных веществ на иммунную систему.

Д.Л. Романовский (1861–1921) в 1891 г. установил, что лечебный эффект хинина при малярии обусловлен его избирательным токсическим влиянием на возбудителя – малярийного плазмодия, что впоследствии явилось основой для становления и развития химиотерапии.

Начало XX века ознаменовалось в фармакологии новыми успехами благодаря внедрению русскими учеными метода исследования лекарственных средств на изолированных органах. В 1904 г. профессор физиологии Томского университета А.А. Кулябко (1866–1930) опубликовал работу «Фармакологические и токсикологические исследования на вырезанном сердце». Он сообщил об оживлении изолированных сердец животных и человека и о их длительной работе вне организма в искусственных условиях.

Основателем отечественной фармакологии принято считать Н.П. Кравкова (1865–1924).

Н.П. Кравков окончил естественное отделение Петербургского университета (1888) и Военно-медицинскую академию (1892), где начинал научную работу в лаборатории И.М. Сеченова. В 1899 г. он был избран заведующим кафедрой фармакологии и руководил ею в течение 25 лет.

Его работы были посвящены проблемам общей фармакологии (зависимости действия лекарства от дозы, комбинированному действию веществ, влиянию

температурных факторов на действие веществ). Н.П. Кравков продолжил экспериментальные работы по изучению действия лекарственных веществ на изолированные органы в норме и при экспериментально вызванных патологических состояниях (атеросклерозе, воспалении). Он впервые проводил эксперименты на изолированных органах людей, умерших от различных заболеваний.

Большое внимание в его научных трудах было уделено вопросу зависимости фармакологического действия веществ от их химического строения. Под его руководством изучалось действие наркозных и снотворных средств из различных химических групп. Итогом этих работ стало внедрение в медицинскую практику первого препарата для внутривенного наркоза – гедонала (группа уретана) и его комбинации с хлороформом (комбинированный наркоз). В дальнейшем эти работы явились основой для создания теории вводного и комбинированного наркоза.



НИКОЛАЙ ПАВЛОВИЧ КРАВКОВ (1865–1924). Основоположник отечественной фармакологии.

Н.П. Кравков был прекрасным педагогом. Его перу принадлежит руководство «Основы фармакологии» в 2 томах, которое выдержало 14 изданий. Н.П. Кравков явился родоначальником целой школы фармакологов. Н.П. Кравков был лауреатом премии им. В.И. Ленина (1926), которая была присуждена ему посмертно. В число его учеников входили С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.П. Николаев.

С.В. Аничков (1892–1981) заведовал кафедрами фармакологии в Военно-медицинской академии и Санитарно-гигиеническом институте Ленинграда. Он автор учебников по фармакологии (1954, 1968). С.В. Аничков возглавлял отдел фармакологии в институте экспериментальной медицины АМН СССР.

В.В. Закусов (1903–1986) заведовал кафедрами фармакологии в медицинских институтах Ленинграда и возглавлял кафедру фармакологии I ММИ им. И.М. Сеченова. На протяжении 25 лет он был директором Института фармакологии АМН СССР. Основные его работы посвящены исследованию влияния фармакологических веществ на синаптическую передачу возбуждения в ЦНС. В.В. Закусовым и его сотрудниками предложен ряд новых психотропных препаратов, миорелаксантов, ганглиоблокаторов, анестетиков, противоаритмических и антиангинальных средств. В.В. Закусов – автор учебников по фармакологии для медицинских вузов (1960, 1966).

Развитию отечественной фармакологии и фармации посвятил 55 лет жизни профессор В.В. Николаев.

Он закончил медицинский факультет Казанского Университета в 1895 г. и получил диплом лекаря с отличием (*medicus cum eximia laude*).

Будучи студентом и работая в научном кружке, в 1893–1894 гг., В.В. Николаев в эксперименте подтвердил гипотезу профессора Юрьевского Университета Ф.Г. Биддера о том, что парасимпатический нерв сердца имеет двухнейронное строение и в толще миокарда имеются особые структуры, названные впоследствии парасимпатическими ганглиями.

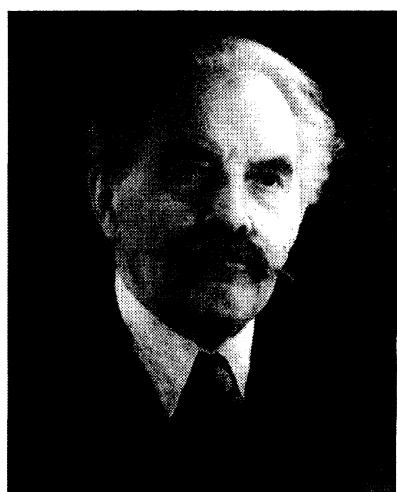
С 1903 по 1906 г. В.В. Николаев слушал лекции в Германии, Австрии, Швейцарии и Франции по фармакологии, фармакогнозии, биологической химии, органической химии, качественному анализу лекарственных средств у ведущих специалистов западной Европы.

Изучение такого количества сложных предметов позволило В.В. Николаеву стать энциклопедически развитым ученым и поставило его в ряд выдающихся специалистов России и Европы по фармакологии, фармакогнозии и фармации.

В.В. Николаев заведовал кафедрой фармации и фармакогнозии в Казанском Университете, а в 1921 г. был избран заведующим кафедрой фармакологии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, которую возглавлял в течение 29 лет (до 1950 г.).

В 1922 г. было организовано Московское научное общество фармацевтов, первым председателем которого стал В.В. Николаев. При его участии вышли VI, VII и VIII издания Государственной Фармакопеи, в которых он составил «Таблицы противоядий и пособий при отравлениях», «Список ядовитых и сильнодействующих веществ».

Им были изучены седативные свойства синюхи, кардиотоническое действие желтушни-



В.В. НИКОЛАЕВ (1871–1950).

22 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ

ка, фармакологические эффекты хлороформа, атропина, мускарина, никотина, бромидов.

В 1936 г. был открыт Московский Фармацевтический институт (в настоящее время фармацевтический факультет ММА им. И.М. Сеченова), где В.В. Николаев организовал кафедру фармакологии и был первым ее заведующим (до 1937 г.). В 1946 г. он был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

С 1940 по 1946 г. кафедру фармакологии фармацевтического факультета возглавлял ученик Н.П. Кравкова член-корреспондент АМН СССР М.П. Николаев.

Он обладал совершенными знаниями в области терапии, фармакологии, фармации и продолжил работы по оценке фармакологической активности лекарственных препаратов на животных с экспериментально вызванным атеросклерозом, гиповитаминозами, тиреотоксикозом, интоксикациями и другой патологией.

Эти научные исследования способствовали сближению экспериментальной и клинической фармакологии и явились основой для клинической фармакотерапии.

В 1942 г. М.П. Николаев впервые издал учебник по фармакологии для фармацевтических вузов, который был переиздан в 1948 г.

Большой вклад в развитие фармакологической науки и фармацевтического образования внес талантливый ученик В.В. Николаева и М.П. Николаева академик РАЕН, заслуженный деятель науки Российской Федерации А.Н. Кудрин.

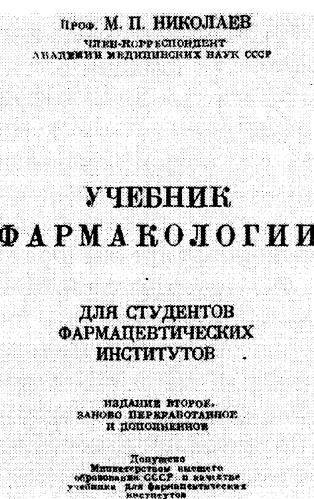
А.Н. Кудрин заведовал кафедрой фармакологии фармацевтического факультета I ММИ им. И.М. Сеченова с 1961 по 1998 г.

Он разработал химико-фармацевтическое направление в фармакологии, составными частями которого явились изыскание новых лекарственных средств и разработка теории целенаправленного создания их; отбор наиболее активных соединений и первоначальное изучение характера и механизма их действия; биологический контроль качества и безопасности применения лекарственных средств. А.Н. Кудриным была создана система подготовки специалиста-провизора как консультанта врача и больного в области лекарствоведения.

Для понимания механизмов действия лекарственных веществ и их рационального применения с лечебной и профилактической целью провизору были необходимы



М.П. НИКОЛАЕВ (1893–1949).



Первый учебник по фармакологии для фармацевтических вузов.



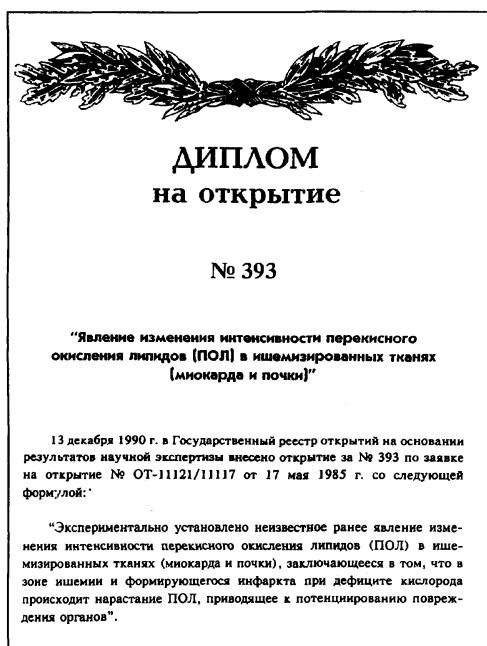
А.Н. КУДРИН (1918–1999).

не появляются крупные фармацевтические производства, способные обеспечить население России большинством лекарственных средств.

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство может иметь три основных названия:

1) **Химическое название**, отражающее состав и структуру лекарственного вещества. Химические названия редко употребляются в практическом здравоохранении.



знания о причинах заболевания, его патогенезе и основных симптомах. В этой связи А.Н. Кудриным был написан учебник для фармацевтических факультетов «Фармакология с основами патофизиологии» (1977) и учебник «Фармакология» (1991).

Итогом научной деятельности А.Н. Кудрина явились два открытия:

1. «Явление изменения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ишемизированных тканях (миокарда и почки)» (1990 г.) и

2. «Закономерность рецепторного регулирования мембранныго потенциала и движения протоплазмы в растительной клетке» (1991 г.).

В последнее время основы клеточной и молекулярной фармакологии разрабатывают не только фармакологи, но и представители самых различных наук и специальностей: физиологии, биологи, математики, генетики. В стра-

Авторы открытия:

КУДРИН АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ
НИКОЛАЕВ СЕРГЕЙ МАТВЕЕВИЧ
БИЛЕНКО МАРИАННА ВЛАДИМИРОВНА
АЛЕСЕНКО АЛИСА ВЛАДИМИРОВНА
БУРЛАКОВА ЕЛЕНА БОРИСОВНА
КОГАН АЛЕКСАНДР ХАРИТОНОВИЧ

Государственное патентное ведомство СССР выдало настоящий диплом на открытие "Явление изменения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ишемизированных тканях (миокарда и почки)"

КУДРИНУ АЛЕКСАНДРУ НИКОЛАЕВИЧУ.

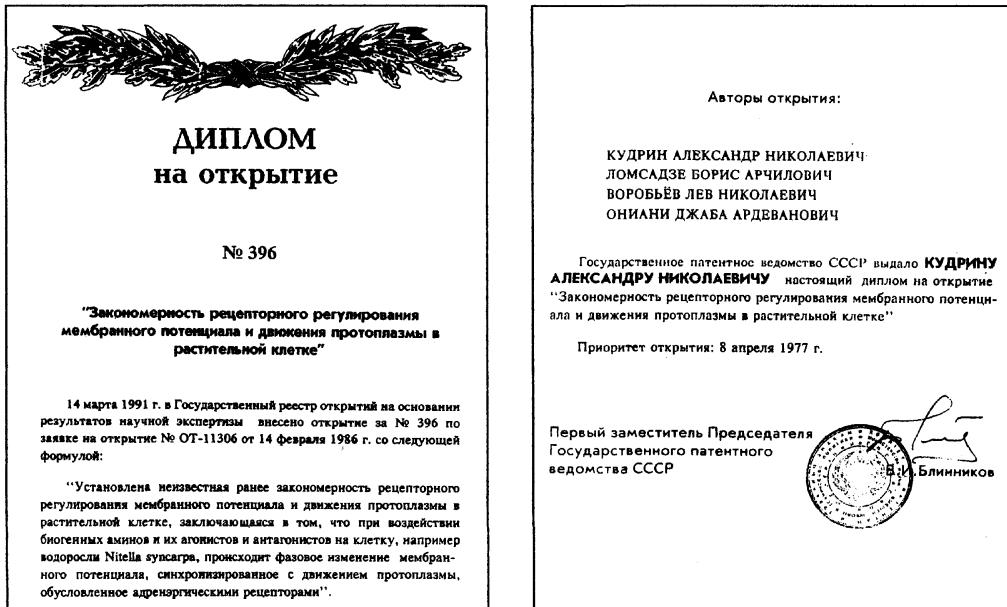
Приоритет открытки: 30 октября 1973 г. в части экспериментального установления явления в ишемизированных тканях миокарда и 23 ноября 1973 г. в части экспериментального установления явления в ишемизированной почке.

Первый заместитель Председателя
Государственного патентного
ведомства СССР



С.И. Блинников

24 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ



нении, но часто приводятся в аннотациях на лекарственные препараты и содержатся в специальных справочных изданиях, например: 1,3-диметил-ксантин, 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота и т.д.

2) **Международное непатентованное название** (MHN, International Nonproprietary Name, INN). Это название лекарственного вещества, рекомендованное Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), принятое для использования во всем мире в учебной и научной литературе с целью удобства идентификации препарата по принадлежности к определенной фармакологической группе и для того, чтобы избежать предвзятости и ошибок. Синонимом МНН является термин *генерическое*, или *дженерическое* название. Иногда МНН отражает химическое строение лекарственного вещества, например: ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен.

3) **Патентованное коммерческое название** (Brand name). Оно присваивается фармацевтическими фирмами, производящими данный конкретный оригинальный лекарственный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой), охраняемой патентом. Например, торговое название ацетилсалициловой кислоты — аспирин, фуросемида — лазикс, диклофенака — вольтарен. Торговые названия используются фирмами-производителями для маркетинговых целей, для продвижения и конкуренции лекарственных препаратов на рынке.

Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под международным названием. Такие препараты называют *воспроизведенными лекарственными средствами*, или *дженерическими препаратами*. Препараты-дженерики обычно дешевле оригинальных, так как затраты на их разработку и клинические испытания не включены в цену.

Одно и то же лекарственное вещество может содержаться в одинаковых дозах в препаратах одной лекарственной формы, имеющих разные торговые названия (*препараты-синонимы*). Поэтому провизор может предложить пациенту заменить один препарат (при отсутствии его в аптеке) другим препаратом — синонимом.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Имеются следующие классификации лекарственных средств:

Классификация по алфавиту. В основу этой классификации положен принцип размещения наименований лекарственных средств в алфавитном порядке (на русском и латинском языках).

Химическая классификация. В основе ее лежит химическая структура лекарственных веществ. Например, производные имидазола: бензодозол, клотримазол, метронидазол; производные фенотиазина: хлорпромазин, этапиразин; производные метилксантина: кофеин, теофилин, теобромин. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты.

Фармакологическая классификация. Она является комбинированной. Согласно этой классификации лекарственные средства делятся на *разряды* – большие блоки, соответствующие системе организма, на которую действует лекарственное средство, например лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему и т.д. Разряды подразделяются на *классы*. Класс определяет характер фармакологического действия лекарственного средства. Например, разряд «Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему» подразделяется на классы: «Антиаритмические средства», «Кардиотонические средства», «Антагипертензивные (гипотензивные) средства» и др. Классы делятся на *группы*. Например, класс «Антиаритмические средства» делится на 4 группы: блокаторы натриевых каналов, препараты, замедляющие реполяризацию, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. Группы делятся на *подгруппы*. Например, группа бета-адреноблокаторов делится на неселективные и селективные. Таким образом, фармакологическая классификация имеет многоступенчатый характер.

Фармакотерапевтическая классификация. В ее основу положены заболевания, при которых применяются конкретные лекарственные средства. Например, «Средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки», «Средства для лечения бронхиальной астмы». В фармакотерапевтические группы лекарственных средств могут входить препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам. Фармакотерапевтической классификацией широко пользуются врачи.

Классификация CAS (Chemical Abstracts Service). Представляет собой однозначный идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен регистрационный номер. Например, номер CAS азитромицина 83905-01-5. Регистрационный номер лекарственных веществ включен в фармацевтические и медицинские справочники всего мира.

ЧАСТЬ I.

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В этом разделе приводятся сведения об общих закономерностях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. **Ф а р м а к о к и н е т и к а** – это всасывание, распределение в организме, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение лекарственных веществ (ЛВ). Основными понятиями ф а р м а -
к о д и н а м и к и являются фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия и виды действия ЛВ.

Отдельно рассматриваются факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, а также общие закономерности побочного и токсического действия лекарственных средств. Кроме того, обсуждаются основные виды лекарственной терапии.

Глава 1

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические процессы – всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация и выведение – связаны с проникновением ЛВ через биологические мембранны (в основном через цитоплазматические мембранны клеток). Существуют следующие способы проникновения веществ через биологические мембранны: пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт, облегченная диффузия, пиноцитоз (рис. 1.1).

Пассивная диффузия. Путем пассивной диффузии вещества проникают через мембрану по градиенту концентрации (если концентрация вещества с одной стороны мембранны выше, чем с другой, вещество перемещается через мембрану от большей концентрации к меньшей). Этот процесс не требует затраты энергии. Поскольку биологические мембранны в основном состоят из липидов, таким способом через них легко проникают вещества, растворимые в липидах и не имеющие заряда, т.е. ли-
пофильные неполярные вещества. И напротив, гидрофильные полярные соединения непосредственно через липиды мембран практически не проникают.

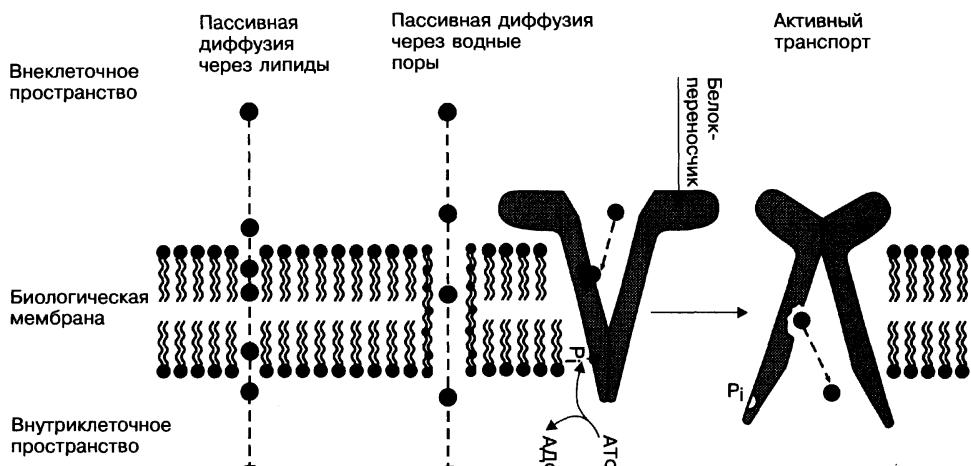


Рис. 1.1. Основные способы проникновения веществ через биологические мембранны (Из: Rang H.P. et al. Pharmacology. — Ln, 2003, с изм.).

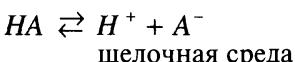
Если ЛВ являются слабыми электролитами – слабыми кислотами или слабыми основаниями, то проникновение таких веществ через мембранны зависит от степени их ионизации, так как путем пассивной диффузии через двойной липидный слой мембранны легко проходят только неионизированные (незаряженные) молекулы вещества.

Степень ионизации слабых кислот и слабых оснований определяется:

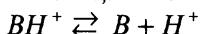
- 1) значениями pH среды;
- 2) константой ионизации (K_a) веществ.

Слабые кислоты в большей степени ионизированы в щелочной среде, а слабые основания – в кислой.

Ионизация слабых кислот



Ионизация слабых оснований



кислая
среда

Константа ионизации характеризует способность вещества к ионизации при определенном значении pH среды. На практике для характеристики способности веществ к ионизации используют показатель pK_a , который является отрицательным логарифмом $K_a (-\lg K_a)$. Показатель pK_a численно равен значению pH среды, при котором ионизирована половина молекул данного вещества. Значения pK_a слабых кислот, так же как и слабых оснований, варьируют в широких пределах. Чем меньше pK_a слабой кислоты, тем легче она ионизируется даже при относительно низких значениях pH среды. Так, ацетилсалациловая кислота ($pK_a = 3,5$) при pH 4,5 ионизирована более чем на 90%, в то же время степень ионизации аскорбиновой кислоты ($pK_a = 11,5$) при том же значении pH составляет доли % (рис. 1.2). Для слабых оснований существует обратная зависимость. Чем выше pK_a слабого основания, тем в большей степени оно ионизировано даже при относительно высоких значениях pH среды.

Степень ионизации слабой кислоты или слабого основания можно рассчитать по формуле Гендерсона–Гассельбальха:

28 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

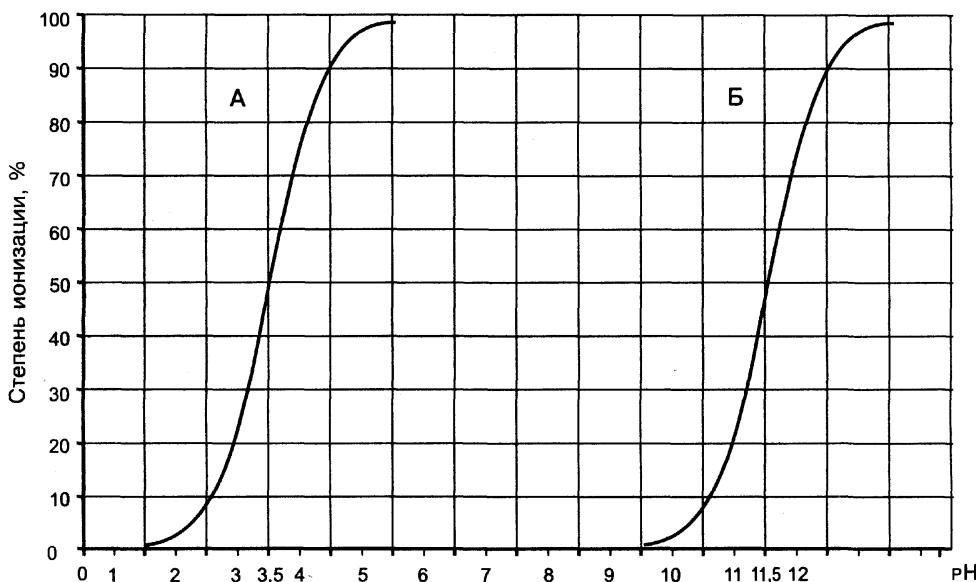


Рис. 1.2. Зависимость степени ионизации слабых кислот от pH среды и pK_a соединений. А – ацетилсалициловая кислота ($pK_a = 3,5$); Б – аскорбиновая кислота ($pK_a = 11,5$).

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

для слабых кислот,

$$\lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a$$

для слабых оснований.

Эта формула позволяет определить, какова будет степень проникновения ЛВ (слабых кислот или слабых оснований) через мембранные, разделяющие среды организма с различными значениями pH, например при всасывании ЛВ из желудка (pH 2) в плазму крови (pH 7,4).

Пассивная диффузия гидрофильных полярных веществ возможна через водные поры (см. рис. 1.1). Это белковые молекулы в мембране клеток, проницаемые для воды и растворенных в ней веществ. Однако диаметр водных пор невелик (порядка 0,4 нм) и через них могут проникать только небольшие гидрофильные молекулы (например, мочевина). Большинство гидрофильных лекарственных веществ, диаметр молекул которых составляет более 1 нм, через водные поры в мембране клеток не проходят. Поэтому большинство гидрофильных лекарственных веществ не проникают внутрь клеток.

Фильтрация – этот термин используют как по отношению к проникновению гидрофильных веществ через водные поры в мембране клеток, так и по отношению к их проникновению через межклеточные промежутки. Фильтрация гидрофильных веществ через межклеточные промежутки происходит под гидростатическим или осмотическим давлением. Этот процесс имеет существенное значение для всасывания, распределения и выведения гидрофильных ЛВ и зависит от величины межклеточных промежутков.

Так как межклеточные промежутки в различных тканях не одинаковы по величине, гидрофильные ЛВ при различных путях введения всасываются в неодинаковой степени и распределяются в организме неравномерно. Например, про-

межклетки между эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника невелики, что затрудняет всасывание гидрофильных ЛВ из кишечника в кровь.

Промежутки между эндотелиальными клетками сосудов периферических тканей (скелетных мышц, подкожной клетчатки, внутренних органов) имеют достаточно большие размеры (порядка 2 нм) и пропускают большинство гидрофильных ЛВ, что обеспечивает достаточно быстрое проникновение ЛВ из тканей в кровь и из крови в ткани. В то же время в эндотелии сосудов мозга межклеточные промежутки отсутствуют. Эндотелиальные клетки плотно прилегают к друг другу, образуя барьер (гематоэнцефалический барьер), препятствующий проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в мозг (рис. 1.3).

Активный транспорт осуществляется с помощью специальных транспортных систем. Обычно это белковые молекулы, которые пронизывают мембрану клетки (см. рис. 1.1). Вещество связывается с белком-переносчиком с наружной стороны мембраны. Под влиянием энергии АТФ происходит изменение конформации белковой молекулы, что приводит к уменьшению силы связывания между переносчиком и транспортируемым веществом и высвобождению вещества с внутренней стороны мембраны. Таким образом в клетку могут проникать некоторые гидрофильные полярные вещества.

Активный транспорт веществ через мембрану обладает следующими характеристиками: специфичностью (транспортные белки избирательно связывают и пе-

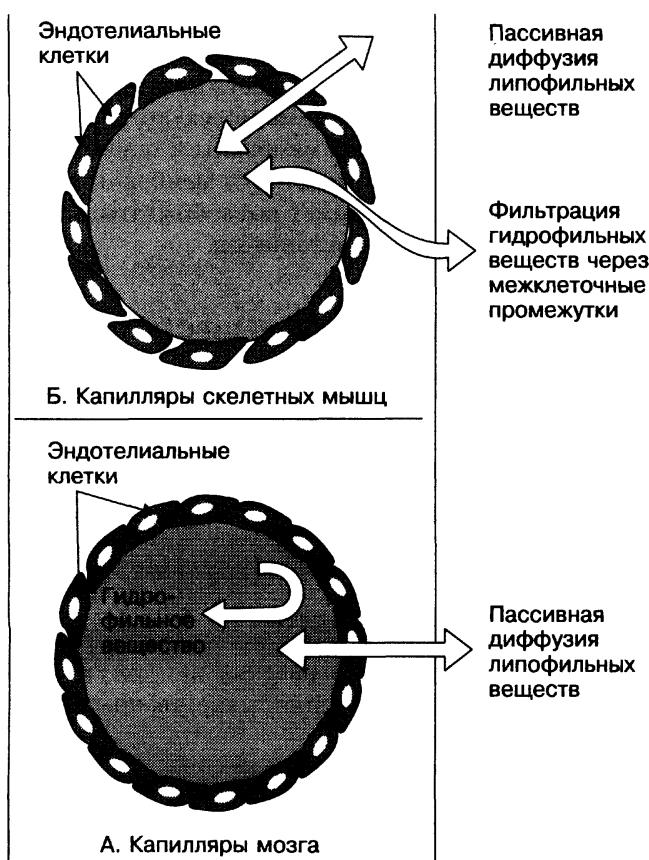


Рис. 1.3. Проникновение веществ через стенки капилляров мозга (А) и капилляров скелетных мышц (Б). (Из: Wingard L.B. Human Pharmacology. — Phil., 1991, с изм.).

30 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

переносят через мембрану только определенные вещества), насыщаемостью (при связывании всех белков-переносчиков количество вещества, переносимого через мембрану, не увеличивается), происходит против градиента концентрации, требует затраты энергии (поэтому угнетается метаболическими ядами).

Активный транспорт участвует в переносе через клеточные мембранных таких веществ, необходимых для жизнедеятельности клеток, как аминокислоты, сахара, пиримидиновые и пуриновые основания, железо, витамины. Некоторые гидрофильные лекарственные вещества проникают через клеточные мембранны с помощью активного транспорта. Эти ЛВ связываются с теми же транспортными системами, которые осуществляют перенос через мембранны вышеперечисленных соединений.

Облегченная диффузия – перенос веществ через мембранны с помощью транспортных систем, который осуществляется по градиенту концентрации и не требует затраты энергии. Так же, как активный транспорт, облегченная диффузия – это специфичный по отношению к определенным веществам и насыщаемый процесс. Этот транспорт облегчает поступление в клетку гидрофильных полярных веществ. Таким образом через мембрану клеток может транспортироваться глюкоза.

Кроме белков-переносчиков, которые осуществляют трансмембранный перенос веществ внутрь клетки, в мембранных многих клеток есть транспортные белки – *P-гликопротеины*, способствующие удалению из клеток чужеродных соединений. *P-гликопротеиновый* насос обнаружен в эпителиальных клетках кишечника, в эндотелиальных клетках сосудов мозга, образующих гематоэнцефалический барьер, в плаценте, печени, почках и других тканях. Эти транспортные белки препятствуют всасыванию некоторых веществ, их проникновению через гистогематические барьеры, влияют на выведение веществ из организма.

Пиноцитоз (от греч. *pino* – пью). Крупные молекулы или агрегаты молекул со-прикасаются с наружной поверхностью мембранны и окружаются ею с образованием пузырька (вакуоли), который отделяется от мембранны и погружается внутрь клетки. Далее содержимое пузырька может высвобождаться внутри клетки или с другой стороны клетки наружу путем экзоцитоза.

1.1. ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Всасывание (абсорбция, от лат. *absorbo* – всасываю) – процесс, в результате которого вещество поступает с места введения в кровь и/или лимфатическую систему. Всасывание ЛВ начинается сразу после введения ЛВ в организм. От того, каким путем ЛВ вводится в организм, зависит скорость и степень его всасывания, а в конечном итоге скорость наступления эффекта, его величина и продолжительность.

Пути введения лекарственных средств

Различают *энтеральные* (через пищеварительный тракт) и *парентеральные* (мимуя пищеварительный тракт) пути введения лекарственных средств.

A. Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *ento* – внутри и *enteron* – кишка) путям введения относятся:

- сублингвальный (под язык);
- трансбукиальный (за щеку);

- пероральный (внутрь, *per os*);
- ректальный (через прямую кишку, *per rectum*).

Сублингвальное и трансбуккальное введение. При сублингвальном и трансбуккальном путях введения через слизистую оболочку ротовой полости хорошо всасываются липофильные неполярные вещества (всасывание происходит путем пассивной диффузии) и относительно плохо – гидрофильные полярные.

Сублингвальный и трансбуккальный пути введения имеют ряд положительных черт:

- они просты и удобны для больного;
- вещества, введенные сублингвально или трансбуккально, не подвергаются воздействию хлористоводородной кислоты;
- вещества попадают в общий кровоток, минуя печень, что предотвращает их преждевременное разрушение и выделение с желчью, т. е. устраняется так называемый эффект первого прохождения через печень (см. стр. 32);
- вследствие хорошего кровоснабжения слизистой оболочки полости рта всасывание ЛВ происходит довольно быстро, что обеспечивает быстрое развитие эффекта. Это позволяет использовать такие пути введения при неотложных состояниях.

Однако из-за небольшой всасывающей поверхности слизистой оболочки полости рта сублингвально или трансбуккально можно вводить только высокоактивные вещества, применяемые в небольших дозах, такие как нитроглицерин, некоторые стероидные гормоны. Так, для устранения приступа стенокардии сублингвально применяют таблетки, содержащие 0,5 мг нитроглицерина – эффект наступает через 1–2 мин.

Пероральное введение. При введении лекарственных средств внутрь основным механизмом всасывания ЛВ является пассивная диффузия – таким образом легко всасываются неполярные вещества. Всасывание гидрофильных полярных веществ ограничено из-за небольшой величины межклеточных промежутков в эпителии ЖКТ. Немногие гидрофильные ЛВ (леводопа, производное пиридамина – фторурацил) всасываются в кишечнике путем активного транспорта.

Всасывание слабокислых соединений (ацетилсалicyловой кислоты, барбитуратов и др.) начинается уже в желудке, в кислой среде которого большая часть вещества неионизирована. Но в основном всасывание всех ЛВ, включая слабые кислоты, происходит в кишечнике. Этому способствует большая всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (200 м^2) и ее интенсивное кровоснабжение. Слабые основания всасываются в кишечнике лучше, чем слабые кислоты, так как в щелочной среде кишечника слабые основания в основном находятся в неионизированной форме, что облегчает их проникновение через мембранны эпителиальных клеток.

На всасывание лекарственных веществ оказывает также влияние их способность растворяться в воде (для достижения места всасывания вещества должны растворяться в содержимом кишечника), размер частиц вещества и лекарственная форма, в которой его назначают. При применении твердых лекарственных форм (таблеток, капсул) большое значение имеет скорость, с которой они распадаются в кишечнике. Быстрая распадаемость таблеток (или капсул) способствует достижению более высокой концентрации вещества в месте всасывания. Для замедления всасывания и создания более постоянной концентрации ЛВ используют лекарственные формы с замедленным (контролируемым) высвобождением ЛВ. Таким образом можно получить препараты так называемого пролонгированного действия, которые в отличие от обычных препаратов действуют гораздо дольше

32 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

(блокатор кальциевых каналов нифедипин в обычных лекарственных формах назначают 3 раза в сутки, а его пролонгированные формы 1–2 раза в сутки).

Принятые внутрь лекарственные вещества подвергаются воздействию хлористоводородной кислоты и пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта. Так, например, бензилпенициллин разрушается хлористоводородной кислотой желудочного сока, а инсулин и другие вещества полипептидной структуры – протеолитическими ферментами. Чтобы избежать разрушения некоторых веществ под действием хлористоводородной кислоты желудочного сока, их назначают в специальных лекарственных формах, а именно в виде таблеток или капсул с кислоторезистентным покрытием. Такие лекарственные формы без изменения проходят через желудок и распадаются только в тонком кишечнике (кишечнорастворимые лекарственные формы).

На всасывание ЛВ в ЖКТ могут оказывать влияние и другие факторы. В частности, оно зависит от моторики ЖКТ. Так, всасывание многих ЛВ, в особенности слабых оснований (пропранолола, кодеина и др.), которые в щелочной среде кишечника находятся преимущественно в неионизированной форме, происходит более интенсивно при ускорении опорожнения желудка (например, при применении гастроинетика метоклопрамида). Обратный эффект наблюдается при введении веществ, задерживающих опорожнение желудка, таких как М-холиноблокаторы (например, атропин). В то же время усиление моторики кишечника и, следовательно, ускорение продвижения содержимого по кишечнику может нарушить всасывание медленно всасывающихся веществ.

Количество и качественный состав содержимого кишечника также влияют на всасывание ЛВ в ЖКТ. Составные компоненты пищи могут нарушать всасывание лекарственных веществ. Так, кальций, содержащийся в большом количестве в молочных продуктах, образует с тетрациклическими антибиотиками плохо всасывающиеся комплексы. Танин, содержащийся в чае, образует с препаратами железа нерастворимые таннаты. Некоторые лекарственные средства существенно влияют на всасывание других ЛВ, назначаемых одновременно. Так, колестирамин (применяется при атеросклерозе для снижения уровня атерогенных липопротеинов) связывает в кишечнике желчные кислоты и таким образом препятствует всасыванию жирорастворимых соединений, в частности витаминов К, А, Е, Д. Кроме того, он препятствует всасыванию тироксина, варфарина и некоторых других ЛВ.

Из тонкого кишечника вещества всасываются в воротную (портальную) вену и с током крови сначала попадают в печень и только потом в системный кровоток (рис. 1.4). В печени большинство ЛВ частично биотрансформируется (и при этом инактивируется) и/или выделяется с желчью, поэтому в системный кровоток поступает только часть всосавшегося вещества. Этот процесс называется эффектом первого прохождения через печень или элиминацией при первом прохождении через печень (элиминация включает биотрансформацию и выведение).

В связи с тем, что лекарственные вещества оказывают резорбтивное действие только после того как они достигли системного кровотока (и затем распределились по органам и тканям), вводится понятие *биодоступность*.

Биодоступность – часть введенной дозы лекарственного вещества, которая в неизмененном виде достигла системного кровотока. Биодоступность обычно выражают в процентах. Биодоступность вещества при внутривенном введении принимается равной 100%. При введении внутрь биодоступность, как правило, меньше. В справочной литературе обычно приводят значения биодоступности лекарственных веществ для введения внутрь.

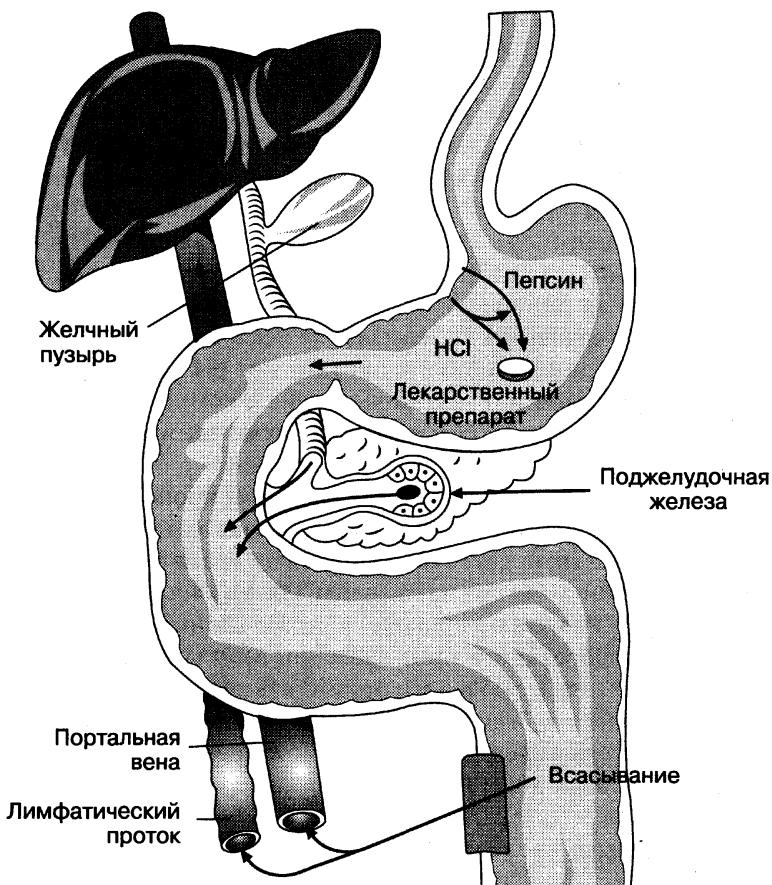


Рис. 1.4. Всасывание лекарственных веществ при введении внутрь.

При введении внутрь биодоступность лекарственных веществ может быть снижена по разным причинам. Некоторые вещества частично разрушаются под влиянием хлористоводородной кислоты и/или пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта. Некоторые ЛВ недостаточно хорошо всасываются в кишечнике (например, гидрофильные полярные соединения) или неполностью высвобождаются из таблетированных лекарственных форм, что также может быть причиной их низкой биодоступности. Известны вещества, которые метаболизируются в стенке кишечника.

Кроме того, многие вещества, перед тем как попасть в системный кровоток, подвергаются весьма интенсивной элиминации при первом прохождении через печень и по этой причине имеют низкую биодоступность. Соответственно, дозы таких ЛВ при введении внутрь обычно превышают дозы, необходимые для достижения того же эффекта при парентеральном или сублингвальном введении. Так, нитроглицерин, который практически полностью всасывается из кишечника, но при первом прохождении через печень элиминируется более чем на 90%, назначают сублингвально в дозе 0,5 мг, а внутрь в дозе – 6,4 мг.

Для сравнительной характеристики препаратов, в частности, препаратов, производимых различными фармацевтическими предприятиями и содержащих одно и то же вещество в одинаковой дозе, используют понятие «биоэквивалентность». Два препарата считаются биоэквивалентными, если они обладают одинаковой

34 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

биодоступностью и константой скорости всасывания (характеризует скорость поступления ЛВ в системный кровоток из места введения). При этом биоэквивалентные препараты должны обеспечивать одинаковую скорость достижения максимальной концентрации вещества в крови.

Пероральный путь введения, так же как сублингвальный, имеет некоторые преимущества перед парентеральными путями введения, а именно является наиболее простым и удобным для больного, не требует стерильности препаратов и специально обученного персонала. Однако внутрь можно вводить только те вещества, которые не разрушаются в ЖКТ, кроме того, на степень всасывания оказывает влияние относительная липофильность ЛВ. К недостаткам этого пути введения можно также отнести зависимость всасывания лекарственных веществ от состояния слизистой оболочки и моторики кишечника от рН среды и состава содержимого кишечника, в частности от взаимодействия с компонентами пищи и другими ЛВ. Значительным недостатком является также то, что многие ЛВ частично разрушаются при первом прохождении через печень.

Кроме того, сами ЛВ могут оказывать влияние на процесс пищеварения и всасывание пищевых веществ, в том числе на усвоение витаминов. Так, например, осмотические слабительные средства затрудняют всасывание пищевых веществ из кишечника, а антацидные средства, нейтрализуя хлористоводородную кислоту желудочного сока, нарушают процесс переваривания белков.

Использование перорального пути введения иногда просто недоступно у некоторых больных (при отказе больного принимать лекарства, при нарушении акта глотания, упорной рвоте, в бессознательном состоянии, в раннем детском возрасте). В этих случаях лекарственные средства можно вводить по тонкому желудочному зонду через носовые ходы или через рот в желудок и/или двенадцатиперстную кишку.

Ректальное введение. Введение лекарственных средств в *прямую кишку* (ректально) используется в тех случаях, когда невозможен пероральный путь введения (например, при рвоте) или лекарственное вещество обладает неприятным вкусом и запахом и разрушается в желудке и верхних отделах кишечника. Очень часто ректальный путь введения используется в педиатрической практике.

Ректально лекарственные вещества назначаются в форме суппозиториев или в лекарственных клизмах объемом 50 мл. При введении таким путем веществ, раздражающих слизистую оболочку прямой кишки, их предварительно смешивают со слизями и подогревают до температуры тела для лучшего всасывания.

Из прямой кишки лекарственные вещества быстро всасываются и поступают в общий кровоток, на 50% минуя печень. Ректальный путь не используется для введения высокомолекулярных лекарственных веществ белковой, жировой и полисахаридной структуры, поскольку из толстого кишечника эти вещества не всасываются. Некоторые вещества вводят ректально для местного воздействия на слизистую оболочку прямой кишки, например, свечи с бензокайном (анестезином).

Б. Парентеральные пути введения

К парентеральным путям введения относятся:

- внутривенный;
- внутриартериальный;
- интрастернальный;
- внутримышечный;
- подкожный;

- внутрибрюшинный;
 - под оболочки мозга;
- и некоторые другие.

Внутривенное введение. При таком пути введения лекарственные вещества сразу попадают в системный кровоток, чем объясняется короткий латентный период их действия.

В вену вводят водные растворы лекарственных веществ. Введение в вену большинства лекарственных веществ следует производить медленно (часто после предварительного разведения препарата раствором натрия хлорида или глюкозы).

Однако, если нужно быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в крови, его вводят быстро, струйно. Внутривенное введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом. В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения. Последняя обычно составляет 20–60 капель в мин, что соответствует примерно 1–3 мл раствора.

В небольших количествах внутривенно можно вводить гипертонические растворы (например, 10–20 мл 40% раствора глюкозы). Из-за риска закупорки сосудов (эмболии) недопустимо внутривенное введение масляных растворов, суспензий, водных растворов с пузырьками газа. Введение в вену средств с раздражающим действием может привести к развитию тромбоза.

Внутривенный путь введения обычно используется при оказании неотложной медицинской помощи, но может применяться планово и для курсового лечения в условиях стационара и амбулаторно.

Внутриартериальное введение. Введение лекарственного вещества в артерию, кровоснабжающую определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты. В некоторых случаях внутриартериально вводят антибиотики.

Интрастernalное введение (введение в грудину). Этот путь введения используют при невозможности внутривенного введения, например, у детей, лиц старческого возраста.

Внутримышечное введение. Лекарственные вещества обычно вводят в верхненаружную область ягодичной мышцы. Внутримышечно вводят как липофильные, так и гидрофильные лекарственные вещества. Всасывание гидрофильных ЛВ при внутримышечном введении происходит в основном путем фильтрации через межклеточные промежутки в эндотелии сосудов скелетных мышц. Липофильные ЛВ всасываются в кровь путем пассивной диффузии. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение и поэтому всасывание лекарственных веществ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5–10 мин создать достаточно высокую концентрацию лекарственного вещества в крови

Внутримышечно вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта – масляные растворы и суспензии, что задерживает всасывание вещества из места введения в кровь (рис. 1.5). Внутримышечно нельзя вводить гипертонические растворы и раздражающие вещества.

Подкожное введение. При введении под кожу лекарственные вещества (липофильные и гидрофильные) всасываются такими же способами (т.е. путем пассивной диффузии и фильтрации), что и при внутримышечном введении. Однако из подкожной клетчатки лекарственные вещества всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение подкожной клетчатки менее интенсивно, чем кровоснабжение скелетных мышц.

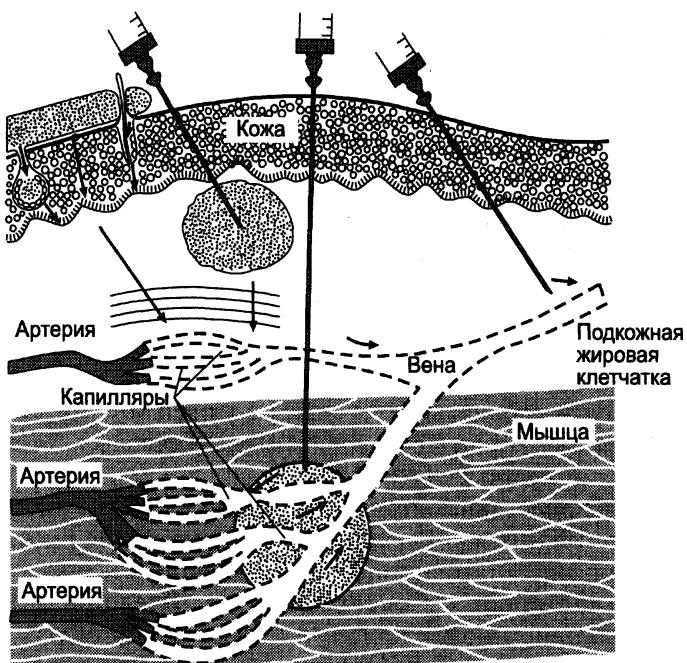


Рис. 1.5. Парентеральные пути введения лекарственных веществ.

Подкожно вводят водные растворы и с осторожностью масляные растворы и суспензии (см. рис. 1.5). В подкожную клетчатку имплантируются силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область. Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы.

Внутрибрюшинное введение. Вещества вводят в полость брюшины между ее париетальным и висцеральными листками. Этот путь используется, например, для введения антибиотиков во время операций на брюшной полости.

Введение под оболочки мозга. Лекарственные вещества можно вводить субарахноидально или субдурально. Таким образом при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга вводят антибиотики, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер. Субарахноидальное введение местных анестетиков используют для спинномозговой анестезии.

Внутривенное, внутриартериальное, интрастернальное, внутримышечное, подкожное введение и введение под оболочки мозга требуют стерильных лекарственных форм и осуществляются квалифицированным медицинским персоналом.

Ингаляционное введение (от лат. *inhalare* – вдыхать). Ингаляционно вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ. Всасывание лекарственных веществ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Таким образом вводят средства для ингаляционного наркоза.

Ингаляционное введение (обычно в виде аэрозолей) используют также для воздействия на слизистую оболочку и гладкие мышцы дыхательных путей. Это один из самых распространенных способов введения бронхорасширяющих средств и препаратов глюкокортикоидов при бронхиальной астме. В этом случае всасывание веществ в кровь является нежелательным, так как приводит к появлению системных побочных эффектов.

ИнTRANАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ. Вещества вводят в полость носа в виде капель или специальных интраназальных спреев. Всасывание происходит со слизистой оболочки полости носа. Таким путем вводят препараты некоторых пептидных гормонов, которые назначают в малых дозах. Например, десмопрессин, аналог антидиуретического гормона задней доли гипофиза, применяют интраназально при несахарном диабете в дозе 10–20 мкг.

Трансдермальное введение. Некоторые липофильные лекарственные вещества в форме дозированных мазей или пластырей (трансдермальные терапевтические системы) наносятся на кожу, всасываются с ее поверхности в кровь (при этом вещества попадают в системный кровоток, минуя печень) и оказывают резорбтивное действие. В последнее время этот путь используют для введения нитроглицерина. С помощью трансдермальных лекарственных форм можно длительно поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в крови и таким образом обеспечить продолжительный лечебный эффект. Так, пластиры, содержащие нитроглицерин, оказывают антиангинальное действие (лечебный эффект при стенокардии) в течение 12 ч.

Возможно введение ионизированных лекарственных веществ с помощью ионофореза (ионофоретическое введение). Всасывание таких веществ после нанесения их на кожу или слизистые оболочки происходит под воздействием слабого электрического поля.

Кроме того, лекарственные вещества наносят на кожу или слизистые оболочки для получения местного действия. В таких случаях используют специальные лекарственные формы для наружного применения (мази, кремы, растворы для наружного применения и т.д.). При этом всасывание ЛВ в кровь является нежелательным.

Лекарственные вещества можно вводить также в полость плевры (противотуберкулезные средства), в полость суставной сумки (введение гидрокортизона при ревматоидном артите), в тело и в просвет органа (например, введение окситоцина в шейку и тело матки для остановки послеродовых кровотечений).

1.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

После поступления в системный кровоток ЛВ распределяются в различные органы и ткани. Характер распределения ЛВ во многом определяется их способностью растворяться в воде или липидах (т.е. их относительной гидрофильтостью или липофильностью), а также интенсивностью регионарного кровотока.

Гидрофильные полярные вещества распределяются в организме неравномерно. Большинство гидрофильных ЛВ не проникают в клетки и распределяются в основном в плазме крови и интерстициальной жидкости. В интерстициальную жидкость они попадают через межклеточные промежутки в эндотелии сосудов. В эндотелии капилляров мозга межклеточные промежутки отсутствуют – эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу (между клетками имеются так называемые плотные контакты). Такой непрерывный слой эндотелиальных клеток образует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), препятствующий распределению гидрофильных полярных веществ (в том числе ионизированных молекул) в тканях мозга (см. рис. 1.3). Определенную барьерную функцию выполняют, по-видимому, и клетки глии. Через этот барьер немногие гидрофильные ЛВ (например, леводопа) проникают только с помощью активного транспорта.

38 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

Однако есть участки мозга, не защищенные гематоэнцефалическим барьером. Триггерная зона рвотного центра доступна для действия веществ, не проникающих через ГЭБ, таких как антагонист дофаминовых рецепторов домперидон. Это позволяет использовать домперидон в качестве противорвотного средства, не оказывающего влияния на другие структуры мозга. Кроме того, при воспалении мозговых оболочек гематоэнцефалический барьер становится более проницаемым для гидрофильных ЛВ (это позволяет вводить внутривенно натриевую соль бензилпенициллина для лечения бактериального менингита).

Кроме ГЭБ, в организме есть другие гистогематические барьеры (т.е. барьеры, отделяющие кровь от тканей), которые являются препятствием для распределения гидрофильных ЛВ. К ним относятся гематоофтальмический барьер, не пропускающий гидрофильные полярные ЛВ в ткани глаза, гематотестикулярный и плацентарный барьеры. Плацентарный барьер во время беременности препятствует проникновению некоторых гидрофильных полярных ЛВ из организма матери в организм плода.

Относительно равномерно распределяются в организме липофильные неполярные вещества. Они проникают путем пассивной диффузии через мембранны клеток и распределяются как во внеклеточной, так и во внутриклеточной жидкостях организма. Липофильные ЛВ проходят через все гистогематические барьеры, в частности, диффундируют непосредственно через мембранны эндотелиальных клеток капилляров в ткани мозга. Липофильные ЛВ легко проходят через плацентарный барьер. Многие лекарственные средства могут оказывать нежелательное действие на плод и поэтому прием препаратов беременными женщинами должен находиться под строгим врачебным контролем.

Влияние на распределение ЛВ оказывает также интенсивность кровоснабжения органов и тканей. Лекарственные вещества распределяются быстрее в хорошо перфузируемые органы, т.е. органы с интенсивным кровоснабжением, такие как сердце, печень, почки и достаточно медленно — в ткани с относительно плохим кровоснабжением — подкожную клетчатку, жировую и костную ткань.

1.3. ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

При распределении в организме некоторые ЛВ частично могут задерживаться и накапливаться в различных тканях. Происходит это в основном вследствие обратимого связывания ЛВ с белками, фосфолипидами и нуклеопротеинами клеток. Этот процесс носит название депонирование. Концентрация вещества в месте его депонирования (в депо) может быть достаточно высокой. Из депо вещество постепенно высвобождается в кровь и распределяется по другим органам и тканям, в том числе достигая места своего действия. Депонирование может привести к удлинению (пролонгированию) действия препарата или возникновению эффекта последействия. Так происходит при введении средства для внутривенного наркоза, — тиопентала-натрия, высоколипофильного соединения, которое накапливается в жировой ткани. Препарат вызывает непродолжительный наркоз (порядка 15 мин), после прекращения которого наступает посленаркозный сон (в течение 2–3 ч), связанный с высвобождением тиопентала из депо.

Депонирование ЛВ в некоторых тканях может привести к развитию побочных эффектов. Например, тетрациклины связываются с кальцием и накапливаются в костной ткани. При этом они могут нарушать развитие скелета у маленьких детей. По этой же причине эти препараты не должны назначаться беременным женщинам.

Многие ЛВ связываются с белками плазмы крови. Слабокислые соединения (нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды) связываются в основном с альбуминами (самой большой фракцией белков плазмы), а слабые основания – с α_1 -кислым гликопротеином и некоторыми другими белками плазмы крови. Связывание ЛВ с плазменными белками – обратимый процесс, который может быть представлен следующим образом:



Комpleксы вещества – белок не проникают через мембранны клеток и через межклеточные промежутки в эндотелии сосудов (не фильтруются они и в капиллярах почечных клубочков) и поэтому являются своеобразным резервуаром или депо данного вещества в крови.

Связанное с белками ЛВ не проявляет фармакологической активности. Но поскольку это связывание обратимо, часть вещества постоянно высвобождается из комплекса с белком (происходит это при снижении концентрации свободного вещества в плазме крови) и оказывает фармакологическое действие.

Связывание ЛВ с белками плазмы крови не является специфичным. Разные ЛВ могут связываться с одними и теми же белками с достаточно высоким аффинитетом, при этом они конкурируют за места связывания на белковых молекулах и могут вытеснять друг друга. При этом большое значение имеет степень связывания веществ с белками при их терапевтических концентрациях в крови. Так, например, толбутамид (гипогликемическое средство, применяемое при сахарном диабете) приблизительно на 96% связывается с белками плазмы крови (при этом в свободном, а, следовательно, в активном состоянии в крови находится только около 5% вещества). При одновременном назначении сульфаниламидов, которые в терапевтических концентрациях связываются со значительной фракцией белков плазмы крови, происходит быстрое вытеснение толбутамида из мест связывания. Это приводит к повышению концентрации свободного толбутамида в крови. Результатом, как правило, является чрезмерное гипогликемическое действие препарата, а также более быстрое прекращение его эффекта, так как одновременно ускоряется биотрансформация и выведение из организма несвязанного с белками вещества. Особую опасность представляет одновременное назначение сульфаниламидов и антикоагулянта варфарина, который связывается с белками плазмы крови на 99%. Быстрое повышение концентрации свободного варфарина (препарата с малой широтой терапевтического действия) приводит к резкому снижению свертываемости крови и кровотечениям.

1.4. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Биотрансформация (метаболизм) – изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма. Основной направленностью этого процесса является превращение липофильных веществ, которые легко реабсорбируются в почечных канальцах, в гидрофильные полярные соединения, которые быстро выводятся почками (не реабсорбируются в почечных канальцах). В процессе биотрансформации, как правило, происходит снижение активности (токсичности) исходных веществ.

Биотрансформация липофильных ЛВ в основном происходит под влиянием ферментов печени, локализованных в мемbrane эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Эти ферменты называются микросомальными, потому что

40 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

они оказываются связанными с мелкими субклеточными фрагментами гладкого эндоплазматического ретикулума (микросомами), которые образуются при гомогенизации печеночной ткани или тканей других органов и могут быть выделены центрифугированием (осаждаются в так называемой «микросомальной» фракции).

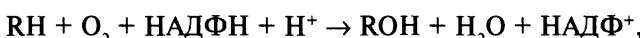
В плазме крови, а также в печени, кишечнике, легких, коже, слизистых оболочках и других тканях имеются **н е м и к р о с о м а л ы ы е ф е р м е н т ы**, локализованные в цитозоле или митохондриях. Эти ферменты могут участвовать в метаболизме гидрофильных веществ.

Различают два основных вида метаболизма лекарственных веществ:

- несинтетические реакции (метаболическая трансформация);
- синтетические реакции (конъюгация).

Лекарственные вещества могут подвергаться или метаболической биотрансформации (при этом образуются вещества, называемые метаболитами), или конъюгации (образуются конъюгаты). Но большинство ЛВ сначала метаболизируется при участии несинтетических реакций с образованием реакционноспособных метаболитов, которые затем вступают в реакции конъюгации.

К **м е т а б о л и ч е с к о й т р а н с ф о� м а ц и и** относятся следующие реакции: окисление, восстановление, гидролиз. Многие липофильные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов, известных как оксидазы смешанных функций, или монооксигеназы. Основными компонентами этой системы являются цитохром Р-450-редуктаза и цитохром Р-450 – гемопротеин, который связывает молекулы лекарственного вещества и кислород в своем активном центре. Реакция протекает при участии НАДФН. В результате происходит присоединение одного атома кислорода к субстрату (лекарственному веществу) с образованием гидроксильной группы (реакция гидроксилирования).



где RH – лекарственное вещество, а ROH – метаболит.

Оксидазы смешанных функций обладают низкой субстратной специфичностью. Известно много изоформ цитохрома Р-450 (Cytochrome P-450, CYP), каждая из которых может метаболизировать несколько лекарственных веществ. Так, изоформа CYP2C9 участвует в метаболизме варфарина, фенитоина, ибuproфена, CYP2D6 метаболизирует имипрамин, галоперидол, пропранолол, а CYP3A4 – карbamазепин, циклоспорин, эритромицин, нифедипин, верапамил и некоторые другие вещества. Окисление некоторых лекарственных веществ происходит под влиянием немикросомальных ферментов, которые локализованы в цитозоле или митохондриях. Для этих ферментов характерна субстратная специфичность, например, моноаминоксидаза А метаболизирует норадреналин, адреналин, серотонин, алкогольдегидрогеназа метаболизирует этиловый спирт до ацетальдегида.

Восстановление лекарственных веществ может происходить при участии микросомальных (хлорамфеникол) и немикросомальных ферментов (хлоралгидрат, налоксон).

Гидролиз лекарственных веществ осуществляется в основном немикросомальными ферментами (эстеразами, амидазами, фосфатазами) в плазме крови и тканях. При этом вследствие присоединения воды происходит разрыв эфирных, амидных и фосфатных связей в молекулах лекарственных веществ. Гидролизу подвергаются сложные эфиры – ацетилхолин, суксаметоний (гидролизуются при участии холинэстераз), амиды (прокайнамид), ацетилсалicyловая кислота (см. табл. 1.1).

Таблица 1.1. Основные пути метаболизма (биотрансформации) лекарственных веществ

Процессы биотрансформации. Ферменты	Химические реакции	Лекарственные вещества
М е т а б о л и ч е с к и е р е а к ц и и		
Окисление		
<i>Гидроксилазы</i>	Гидроксилирование	Фенобарбитал, кодеин, циклоспорин, фенитоин, пропранолол, варфарин.
<i>Деметилазы</i>	Дезаминирование	Дiazepam, амфетамин, эфедрин.
<i>N-оксидазы</i>	N-окисление	Морфин, хинидин, ацетаминофен .
<i>S-оксидазы</i>	S-окисление	Фенотиазины, омепразол, циметидин
Восстановление		
<i>Редуктазы</i>	Восстановление	Хлоралгидрат, метронидазол, нитрофураны
Гидролиз		
<i>Эстеразы</i>	Гидролиз сложных эфиров	Прокайн, ацетилсалicyловая кислота, эналаприл, кокаин.
<i>Амидазы</i>	Гидролиз амидов	Новокаинамид, лидокаин, индометацин
Б и о с и н т е т и ч е с к и е р е а к ц и и		
Конъюгация с остатком серной кислоты		
<i>Сульфотрансферазы</i>	Образование сульфатов	Ацетаминофен, стероиды, метилдофа, эстрон
Конъюгация с остатком глюкуроновой кислоты		
<i>Глюкуронилтрансфераза</i>	Образование эфиров, тиоэфиров или амидов глюкуроновой кислоты	Ацетаминофен, хлорамфеникол, диазепам, морфин, дигоксин
Конъюгация с остатками α-аминоокислот (глицином, глутамином)	Амидирование	Никотиновая кислота, салициловая кислота
Метилирование		
<i>Метилтрансферазы</i>	Присоединение метильной группы	Допамин, эpineфрин, гистамин
Ацетилирование		
<i>N-ацетилтрансферазы</i>	Образование амидов уксусной кислоты	Сульфаниламиды, изониазид

Метаболиты, которые образуются в результате несинтетических реакций, могут в отдельных случаях обладать более высокой активностью, чем исходные соединения. Примером повышения активности лекарственных веществ в процессе метаболизма является использование предшественников лекарств (пролекарства). Пролекарства фармакологически неактивны, но в организме они превращаются в активные вещества. Например, препарат для лечения неспецифического язвенного колита салазопиридазин под действием фермента азоре-дуктазы кишечника превращается в сульфапиридазин и 5-аминосалициловую

42 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

кислоту, обладающие антибактериальным и противовоспалительным действием. Многие антигипертензивные средства, например ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл), гидролизуются в организме с образованием активных соединений. Пролекарства обладают рядом преимуществ. Очень часто с их помощью решаются проблемы с доставкой лекарственного вещества к месту его действия. Например, леводопа является предшественником дофамина, но в отличие от дофамина она проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где под действием ДОФА-декарбоксилазы превращается в активное вещество – дофамин.

Иногда продукты метаболической трансформации оказываются более токсичными, чем исходные соединения. Так, токсические эффекты препаратов, содержащих нитрогруппы (метронидазол, нитрофурантон), определяются промежуточными продуктами метаболического восстановления NO_2 -групп.

В процессе биосинтетических реакций (конъюгация) к функциональным группировкам молекул лекарственных веществ или их метаболитов присоединяются остатки эндогенных соединений (глюкуроновой кислоты, глутатиона, глицина, сульфаты и др.) или высокополярные химические группы (ацильные, метильные группы). Эти реакции протекают при участии ферментов (в основном, трансфераз) печени, а также ферментов других тканей (легкие, почки). Локализуются ферменты в микросомах или в цитозольной фракции (см. табл. 1.1).

Наиболее общей реакцией является конъюгация с глюкуроновой кислотой. Присоединение остатков глюкуроновой кислоты (образование глюкуронидов) происходит при участии микросомального фермента UDP-глюкуронилтрансферазы, обладающей низкой субстратной специфичностью, вследствие чего очень многие лекарственные вещества (а также некоторые экзогенные соединения, такие как кортикостероиды и билирубин) вступают в реакцию конъюгации с глюкуроновой кислотой. В процессе конъюгации образуются высокополярные гидрофильные соединения, которые быстро выводятся почками (многие метаболиты также подвергаются конъюгации). Конъюгаты, как правило, менее активны и токсичны, чем исходные лекарственные вещества.

Скорость биотрансформации лекарственных веществ зависит от многих факторов. В частности, активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, зависит от пола, возраста, состояния организма, одновременного назначения других лекарственных средств. У мужчин активность микросомальных ферментов выше, чем у женщин, так как синтез этих ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами. Поэтому некоторые вещества метаболизируются быстрее у мужчин, чем у женщин.

В эмбриональном периоде отсутствует большинство ферментов метаболизма лекарственных веществ, у новорожденных в первый месяц жизни активность этих ферментов снижена и достигает достаточного уровня лишь через 1–6 мес. Поэтому в первые недели жизни не рекомендуется назначать такие лекарственные вещества, как хлорамфеникол (вследствие недостаточной активности ферментов замедлены процессы его конъюгации и проявляются токсические эффекты).

Активность ферментов печени снижается в старческом возрасте, вследствие чего уменьшается скорость метаболизма многих лекарственных веществ (лицам старше 60 лет такие препараты назначают в меньших дозах). При заболеваниях печени снижается активность микросомальных ферментов, замедляется биотрансформация некоторых лекарственных веществ и происходит усиление и удлинение их действия. У утомленных и ослабленных больных обезвреживание лекарственных веществ происходит медленнее.

Под действием некоторых лекарственных веществ (фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, гризофульвин) может происходить индукция (увеличение скорости синтеза) микросомальных ферментов печени. В результате при одновременном назначении с индукторами микросомальных ферментов других препаратов (например, глюкокортикоидов, пероральных контрацептивов) повышается скорость метаболизма последних и снижается их действие. В некоторых случаях может увеличиваться скорость метаболизма самого индуктора, вследствие чего уменьшаются его фармакологические эффекты (карбамазепин).

Некоторые лекарственные вещества (циметидин, хлорамфеникол, кетоконазол, этанол) снижают активность метаболизирующих ферментов. Например, циметидин является ингибитором микросомального окисления и, замедляя метаболизм варфарина, может повысить его антикоагулянтный эффект и спровоцировать кровотечение. Известны вещества (фуранокумарины), содержащиеся в грейпфрутовом соке, которые угнетают метаболизм таких лекарственных веществ, как циклоспорин, мидазолам, алпразолам и, следовательно, усиливают их действие. При одновременном применении лекарственных веществ с индукторами или ингибиторами метаболизма необходимо корректировать назначаемые дозы этих веществ.

Скорость метаболизма некоторых лекарственных веществ определяется генетическими факторами. Появился раздел фармакологии – *фармакогенетика*, одной из задач которого является изучение патологии ферментов лекарственного метаболизма. Изменение активности ферментов часто является следствием мутации гена, контролирующего синтез данного фермента. Нарушение структуры и функции фермента называют энзимопатией (ферментопатией). При энзимопатиях активность фермента может быть повышенна, и в этом случае процесс метаболизма лекарственных веществ ускоряется и их действие снижается. И наоборот, активность ферментов может быть снижена, вследствие чего разрушение лекарственных веществ будет происходить медленнее и действие их будет усиливаться вплоть до появления токсических эффектов. Особенности действия лекарственных веществ у лиц с генетически измененной активностью ферментов приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Особые реакции организма на лекарственные вещества при генетической недостаточности некоторых ферментов

Недостаточность фермента	Особые реакции	Лекарственные вещества	Распространение среди населения
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа эритроцитов	Гемолиз эритроцитов вследствие образования хинона. Гемолитическая анемия	Хинин, хинидин, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота, хлорамфеникол	Тропические и субтропические страны; до 100 млн человек
N-ацетилтрансфераза печени	Более частые побочные реакции из-за медленного ацетилирования веществ	Изониазид, сульфаниламиды, прокаинамид	Европеоиды (до 50%)
Катализ	Отсутствие эффекта из-за медленного образования атомарного кислорода	Перекись водорода	В Японии, Швейцарии (до 1%)
Псевдохолинэстераза плазмы крови	Длительная релаксация скелетных мышц (6–8 ч вместо 5–7 мин) из-за медленного гидролиза вещества	Сукцинилхолин (дитилин)	Европеоиды (0,04%), эскимосы (1%)

1.5. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся (экскретируются) из организма в основном с мочой (почечная экскреция), а также с желчью в просвет кишечника.

Почечная экскреция. Выведение лекарственных веществ и их метаболитов почками происходит с участием трех основных процессов: клубочковой фильтрации, активной секреции в проксимальных канальцах и канальцевой реабсорбции.

Клубочковая фильтрация. Лекарственные вещества, растворенные в плазме крови (за исключением веществ, связанных с плазменными белками и высокомолекулярных соединений), фильтруются под гидростатическим давлением через межклеточные промежутки в эндотелии капилляров почечных клубочков и попадают в просвет канальцев. Если эти вещества не реабсорбируются в почечных канальцах, они выводятся с мочой.

Активная секреция. Путем активной секреции в просвет канальцев выделяется большая часть веществ, экскретируемых почками. Вещества секретируются в проксимальных канальцах с помощью специальных транспортных систем против градиента концентрации (этот процесс требует затраты энергии). Существуют отдельные транспортные системы для органических кислот (пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды, тиазидные диуретики, фуросемид и др.) и органических оснований (морфин, хинин, дофамин, серотонин, амилорид и ряд других веществ). В процессе выделения органические кислоты (также как органические основания) могут конкурентно вытеснять друг друга из связи с транспортными белками, вследствие чего экскреция вытесняемого вещества снижается.

Реабсорбция (обратное всасывание). Через мембранны почечных канальцев лекарственные вещества реабсорбируются путем пассивной диффузии по градиенту концентрации. Таким образом, реабсорбируются липофильные неполярные соединения, так как они легко проникают через мембранны эпителиальных клеток почечных канальцев. Гидрофильные полярные вещества (в том числе ионизированные соединения) практически не реабсорбируются и выводятся из организма. Таким образом, выведение почками слабых кислот и слабых оснований прямо пропорционально степени их ионизации и, следовательно, в значительной степени зависит от pH мочи.

? Кислая реакция мочи способствует экскреции слабых оснований (например, алкалоидов никотина, атропина, хинина) и затрудняет выделение слабых кислот (барбитуратов, ацетилсалициловой кислоты). Чтобы ускорить выведение почками слабых оснований, следует изменить реакцию мочи в кислую сторону (снизить pH мочи). Обычно в таких случаях назначают хлорид аммония. И наоборот, если необходимо повысить экскрецию слабых кислот, назначают натрия гидрокарбонат и другие соединения, сдвигающие реакцию мочи в щелочную сторону (повышают pH мочи). Внутривенное введение натрия бикарбоната, в частности, используют для ускоренного выведения барбитуратов или ацетилсалициловой кислоты в случае их передозировки.

Реабсорбция некоторых эндогенных веществ (аминокислоты, глюкоза, мочевая кислота) осуществляется путем активного транспорта.

Выведение через желудочно-кишечный тракт. Многие лекарственные вещества (дигоксин, тетрациклины, пенициллины, рифампицин и др.) выделяются с желчью в просвет кишечника (в неизмененном виде или в виде метаболитов и конъюгатов) и частично выводятся из организма с экскрементами. Однако часть веществ может повторно всасываться и при прохождении через печень снова

выделяться с желчью в просвет кишечника и т.д. Этот циклический процесс называется *энтерогепатической (кишечно-печеночной) циркуляцией*. Некоторые вещества (морфин, хлорамфеникол) выделяются с желчью в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой (глюкуронидов), гидролизующихся в кишечнике с образованием активных веществ, которые снова подвергаются реабсорбции. Таким образом энтерогепатическая циркуляция способствует пролонгированию действия лекарственных веществ. Некоторые лекарственные вещества плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта и полностью выводятся из организма через кишечник. Такие вещества в основном применяют для лечения или профилактики кишечных инфекций и дисбактериоза (неомицин, нистатин).

Газообразные и летучие вещества выделяются легкими. Таким образом выводятся средства для ингаляционного наркоза. Некоторые вещества могут выделяться потовыми, слюнными железами (пенициллины, йодиды), железами желудка (хинин) и кишечника (слабые органические кислоты), слезными железами (рифампицин), молочными железами в период лактации (снотворные средства, спирт этиловый, никотин и др.). Во время кормления лекарственные вещества, которые выделяются молочными железами, могут вместе с молоком попасть в организм ребенка. Поэтому кормящим матерям противопоказано назначение лекарственных препаратов (цитостатиков, наркотических анальгетиков, хлорамфеникола, изониазида, диазепама, антитиреоидных средств и др.), которые могут вызвать серьезные нарушения развития и неблагоприятно воздействовать на ребенка.

Для характеристики совокупности процессов, в результате которых активное лекарственное вещество удаляется из организма, вводится понятие *элиминация*, которое объединяет два процесса: биотрансформацию и выведение. Количественно процесс элиминации характеризуется рядом фармакокинетических параметров (см. раздел «Математическое моделирование фармакокинетических процессов»).

1.6. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Величина и продолжительность фармакологического эффекта во многом определяется концентрацией лекарственного вещества (ЛВ) в тех органах или тканях, где оно оказывает свое действие. Поэтому очень важно поддерживать определенную (терапевтическую) концентрацию ЛВ в месте его действия. Однако в большинстве случаев концентрацию вещества в тканях определить практически невозможно, поэтому при фармакокинетических исследованиях определяют концентрации ЛВ в плазме крови, которые для большинства веществ коррелируют с их концентрациями в органах-мишениях.

В результате всасывания, распределения, депонирования и элиминации (биотрансформации и выведения) ЛВ его концентрация в плазме крови изменяется. Эти изменения могут быть отражены графически. Для этого концентрацию лекарственного вещества измеряют в плазме крови сразу и через определенные промежутки времени после его введения и на основании полученных данных строят кривую изменения концентрации ЛВ во времени, или так называемую фармакокинетическую кривую (рис. 1.6).

Для того чтобы количественно оценить влияние процессов всасывания, распределения депонирования и элиминации на концентрацию ЛВ в крови, используют математические фармакокинетические модели. Различают однокамерные, двухкамерные и многокамерные фармакокинетические модели.

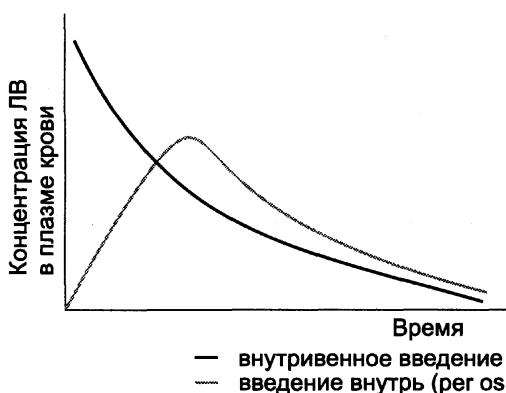


Рис. 1.6. Изменение концентрации лекарственного вещества во времени при внутривенном и внесосудистом введении.

В однокамерной модели организма условно представляют в виде камеры, заполненной жидкостью. Вещество может поступать в камеру постепенно, как при введении внутрь (или других внесосудистых путях введения), или мгновенно, как при быстром внутривенном введении (рис. 1.7).

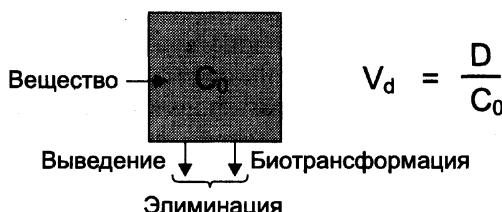


Рис. 1.7. Однокамерная фармакокинетическая модель.

V_d (volume of distribution) – объем распределения вещества в камере; D – количество вещества, введенное в камеру; C_0 – начальная концентрация вещества в камере.

После поступления вещества в камеру в количестве D оно распределяется мгновенно и равномерно и занимает объем камеры, при этом концентрация вещества, которая создается в камере, обозначается как начальная концентрация – C_0 . Объем распределения вещества в камере – V_d (volume of distribution) = D/C_0 .

В клинической практике используют параметр, который получил название *кажущийся объем распределения* (apparent volume of distribution, V_d).

Кажущийся объем распределения – гипотетический объем жидкости организма, в котором лекарственное вещество распределено равномерно и при этом находится в концентрации, равной концентрации данного вещества в плазме крови (C_p). Соответственно, кажущийся объем распределения $V_d = Q/C_p$, где Q – количество вещества в организме при концентрации в плазме крови C_p .

Если допустить, что вещество после внутривенного введения в дозе D мгновенно и равномерно распределилось в организме, то кажущийся объем распределения $V_d = D/C_0$, где C_0 – начальная концентрация вещества в плазме крови.

Кажущийся объем распределения позволяет судить о том, в каком соотношении распределяется вещество между жидкостями организма (плазмой крови, интерстициальной, внутриклеточной жидкостями). Так, если величина V_d какого-либо вещества имеет значение, приблизительно равное 3 л (средний объем плазмы

крови), это значит, что данное вещество преимущественно находится в плазме крови. Такой объем распределения характерен для крупномолекулярных соединений, которые практически не проникают в клетки крови и через эндотелий сосудов (не выходят за пределы сосудистого русла), например, для гепарина (V_d – около 4 л).

Если V_d равен 15 л (сумма средних объемов плазмы крови и интерстициальной жидкости), вещество преимущественно находится в плазме крови и интерстициальной жидкости (во внеклеточной жидкости), т.е. не проникает внутрь клеток. Предположительно это гидрофильное соединение, которое не проходит через клеточные мембранны. К таким веществам относятся аминогликозидные антибиотики (гентамицин, тобрамицин). Поэтому эти антибиотики практически не оказывают действие на микроорганизмы, находящиеся внутри клеток, т.е. неэффективны в отношении внутриклеточных инфекций.

Некоторые лекарственные вещества имеют объем распределения порядка 40 л (средний объем всех жидкостей организма). Это означает, что они находятся как во внеклеточной, так и во внутриклеточной жидкостях организма, т.е. проникают через мембранны клеток. В основном так распределяются в организме липофильные неполярные соединения.

Если величина V_d лекарственного вещества значительно превышает объем жидкостей организма, это вещество скорее всего депонировалось в периферических тканях, и его концентрация в плазме крови чрезвычайно мала. Большие значения объема распределения характерны для трициклических антидепрессантов имипрамина и амитриptyлина (V_d – порядка 1600 л). Такие ЛВ не могут быть эффективно удалены из организма с помощью гемодиализа.

После мгновенного и равномерного распределения вещества в объеме камеры и достижения концентрации C_0 концентрация вещества в камере постепенно снижается при участии двух процессов – биотрансформации и экскреции (см. рис. 1.7). Оба эти процессы объединяются термином **элиминация**.

Для большинства лекарственных веществ скорость элиминации зависит от концентрации вещества (чем меньше концентрация вещества, тем меньше скорость элиминации). При этом кривая изменения концентрации вещества во времени имеет экспоненциальный характер (рис. 1.8). Такая элиминация соответствует кинетике 1-го порядка (в единицу времени элиминируется определенная часть вещества).

Основными параметрами, характеризующими процесс элиминации, являются **константа скорости элиминации** (k_{el} , k_e) и **период полуэлиминации** ($t_{1/2}$).

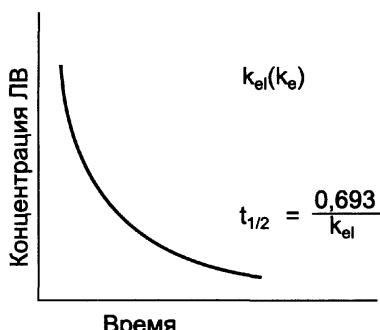


Рис. 1.8. Элиминация вещества, соответствующая кинетике первого порядка.
 k_{el} (k_e) – константа скорости элиминации 1-го порядка; $t_{1/2}$ – период полуэлиминации.

48 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

Константа скорости элиминации 1-го порядка показывает, какая часть вещества элиминируется из организма в единицу времени (размерность мин^{-1} , ч^{-1}). Например, если k_{el} какого-либо вещества, которое ввели внутривенно в дозе 100 мг, составляет 0,1 ч^{-1} , то через 1 ч количество вещества в крови будет равно 90 мг, а через 2 ч – 81 мг и т.д.

Некоторые лекарственные вещества (этанол, фенитоин) элиминируются в соответствии с кинетикой нулевого порядка. Скорость такой элиминации не зависит от концентрации вещества и является постоянной величиной, т.е. в единицу времени элиминируется определенное количество вещества (например, за 1 ч элиминируется 10 г чистого этанола). Связано это с тем, что при терапевтических концентрациях названных веществ в крови происходит насыщение ферментов, метаболизирующих эти вещества. Поэтому при увеличении концентрации таких веществ в крови скорость их элиминации не повышается.

Период полуэлиминации ($t_{1/2}$, half-life) – время, за которое концентрация вещества в плазме крови снижается на 50% (рис. 1.9). Для большинства ЛВ (для тех, элиминация которых подчиняется кинетике 1-го порядка) период полуэлиминации – величина постоянная в определенных пределах и не зависит от дозы ЛВ. Поэтому, если за один период полуэлиминации из плазмы крови удаляется 50% внутривенно введенного ЛВ, то за 2 периода – 75%, а за 3,3 периода – 90% (этот параметр используют для подбора интервалов между введениями вещества, необходимых для поддержания его постоянной концентрации в крови).

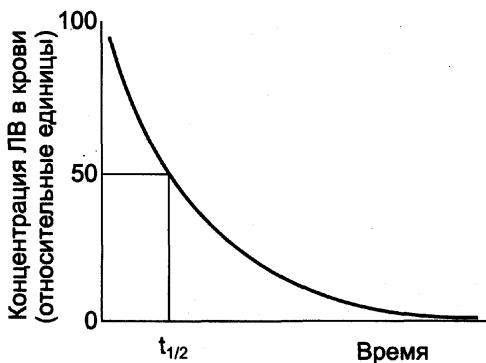


Рис. 1.9. Определение периода полуэлиминации.

$t_{1/2}$ – период полуэлиминации.

Период полуэлиминации связан с константой скорости элиминации следующим соотношением:

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_{el} = 0,693 / k_{el}.$$

Если сразу же после внутривенного введения вещества производить измерения его концентрации в плазме крови через короткие интервалы времени, то можно получить двухфазный характер изменения концентрации вещества в крови (см. рис. 1.11).

Такой же характер кривой можно получить с помощью двухкамерной фармакокинетической модели (рис. 1.10). В этой модели организм представляют в виде двух сообщающихся между собой камер. Одна из камер этой модели называется центральной и представляет плазму крови и хорошо перфузируемые органы (сердце, печень, почки, легкие), а другая, называемая периферической, представляет

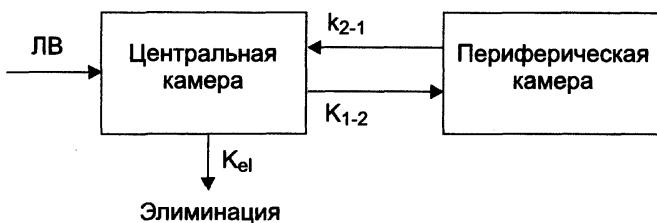


Рис. 1.10. Двухкамерная фармакокинетическая модель.
ЛВ – лекарственное вещество.

плохо перфузируемые ткани (кожу, жировую, мышечную ткани). Вещество вводят в центральную камеру, где оно мгновенно и равномерно распределяется и откуда затем проникает в периферическую камеру. Этот период обозначается как фаза распределения, или α -фаза. Затем вещество перераспределяется из периферической камеры в центральную и удаляется из нее вследствие элиминации. Эта фаза (фаза элиминации) обозначается как β -фаза. α -Фаза характеризуется параметром, который называется периодом полураспределения – $t_{1/2\alpha}$, а характеристической β -фазы является собственно период полуэлиминации, обозначаемый как $t_{1/2\beta}$ (рис. 1.11). Период полураспределения, как правило, меньше периода полуэлиминации, так как вещество распределяется из центральной камеры в периферическую быстрее, чем элиминируется.

Клиренс – фармакокинетический параметр, который характеризует скорость освобождения организма от лекарственного вещества.

Поскольку освобождение организма от ЛВ происходит за счет процессов биотрансформации (метаболизма) и экскреции, различают метаболический и экскреторный клиренс. Метаболический клиренс (Cl_{met}) и экскреторный клиренс (C_{excr}) в сумме составляют системный (общий) клиренс (Cl_t , total clearance):

$$Cl_{met} + C_{excr} = Cl_t.$$

Системный клиренс численно равен объему распределения, который освобождается от вещества в единицу времени (размерность – объем в единице времени, например, мл/мин, л/ч, иногда с учетом массы тела, например, мл/кг/мин):

$$Cl_t = V_d k_{el}.$$

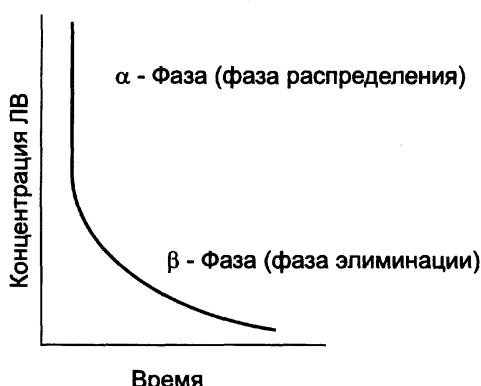


Рис. 1.11. Характер элиминации вещества в двухкамерной модели.

50 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Значения клиренса прямо пропорциональны скорости элиминации вещества и обратно пропорциональны его концентрации в биологической жидкости (в крови, плазме крови, сыворотке):

$$Cl_t = \frac{\text{Скорость элиминации вещества}}{C},$$

где C – концентрация вещества.

В зависимости от путей элиминации ЛВ различают почечный клиренс (Cl_{ren}), печеночный клиренс (Cl_{hep}), а также клиренс, осуществляемый другими органами (легкими, слюнными, потовыми и молочными железами, внепеченочный метаболизм). Наиболее важными составляющими системного клиренса являются почечный и печеночный клиренс.

Почечный клиренс численно равен объему плазмы крови, который освобождается от ЛВ в единицу времени и зависит от интенсивности процессов клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. Почечный клиренс можно определить при постоянной концентрации вещества в плазме крови:

$$Cl_{ren} = C_u V_u / C_p,$$

где C_u – концентрация вещества в моче, C_p – концентрация вещества в плазме крови и V_u – скорость мочеотделения.

Печеночный клиренс зависит от процессов биотрансформации ЛВ и экскреции неизмененного ЛВ с желчью. Значения почечного и печеночного клиренса следует учитывать при назначении ЛВ больным с недостаточностью почек или печени соответственно.

Оптимизация дозирования лекарственных веществ

Для достижения оптимального терапевтического эффекта ЛВ необходимо постоянно поддерживать его терапевтическую концентрацию в крови. Постоянно поддерживаемый уровень вещества в плазме крови обозначается как *стационарная концентрация* (C_{ss} , C steady-state). Стационарная концентрация устанавливается при достижении равновесия между процессом поступления вещества в системный кровоток и процессом его элиминации (когда скорость поступления равна скорости элиминации). Наиболее простым способом достижения стационарной концентрации является внутривенное капельное введение (рис. 1.12). При внутривенном капельном введении величина C_{ss} зависит от скорости введения вещества, которую можно определить по формуле $D/T = C_{ss} Cl_t$.

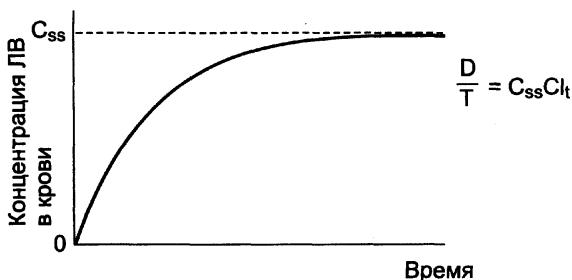


Рис. 1.12. Достижение стационарной концентрации вещества при внутривенном капельном введении.

C_{ss} – стационарная концентрация вещества в крови; Cl_t – системный клиренс; D/T – скорость введения вещества.

ЛВ необходимо вводить с такой скоростью, чтобы поддерживать его терапевтическую концентрацию в крови. Существует диапазон терапевтических концентраций (рис. 1.13). Нижняя граница этого диапазона – минимальная эффективная концентрация (C_{ss}^{\min} , ниже этой концентрации вещество не оказывает необходимого действия), верхняя граница – максимальная безопасная концентрация (C_{ss}^{\max} , выше которой находится область токсических концентраций). Обычно поддерживают среднюю концентрацию этого диапазона, т.е. среднюю терапевтическую концентрацию вещества в крови. Значения средних терапевтических концентраций лекарственных веществ приводятся в справочной литературе.

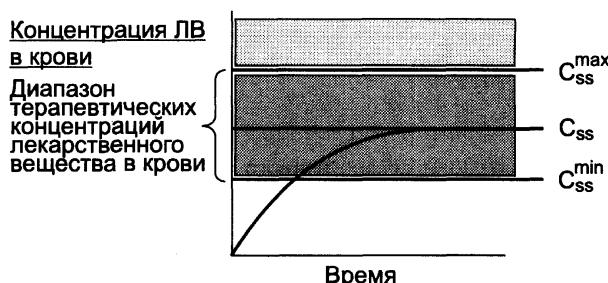


Рис. 1.13. Диапазон стационарных терапевтических концентраций вещества в крови.
 C_{ss}^{\min} – минимальная эффективная концентрация; C_{ss}^{\max} – максимальная безопасная концентрация; C_{ss} – средняя терапевтическая концентрация.

Время достижения стационарной терапевтической концентрации вещества в крови зависит от его периода полуэлиминации. Через период полуэлиминации достигается 50%, через 2 периода полуэлиминации – 75% и через 3,3 периода – 90% от стационарного уровня вещества в крови. Поэтому при необходимости получения быстрого терапевтического эффекта, в особенности если вещество имеет достаточно большой период полуэлиминации, вначале вводят большую нагрузочную дозу препарата (для достижения стационарной терапевтической концентрации), а затем вещество вводят инфузционно с определенной скоростью для поддержания стационарной концентрации. Однако чаще всего вещества назначают отдельными дозами через определенные интервалы времени (наиболее часто вещества назначают внутрь). В таких случаях концентрация вещества в крови не остается постоянной, а меняется относительно стационарного уровня, причем эти колебания не должны выходить за пределы диапазона терапевтических концентраций. Поэтому после назначения нагрузочной дозы, которая обеспечивает быстрое достижение стационарной терапевтической концентрации, вводят меньшие по величине поддерживаемые дозы, которые должны обеспечить лишь небольшие колебания концентрации вещества в крови относительно его стационарного терапевтического уровня (рис. 1.14). Нагрузочную и поддерживающую дозы ЛВ для каждого конкретного больного можно рассчитать по формулам, в которых использованы фармакокинетические параметры, представленные в этом разделе: объем распределения, период полуэлиминации и др. При введении веществ внутрь учитывается степень всасывания ЛВ из желудочно-кишечного тракта, которую характеризует такой параметр, как **биодоступность** (часть введенной дозы вещества, которая в неизмененном виде достигла системного кровотока).

Биодоступность веществ при введении внутрь зависит от многих факторов (см. стр. 33) и определяется следующим образом. Вещество вводят больному внут-

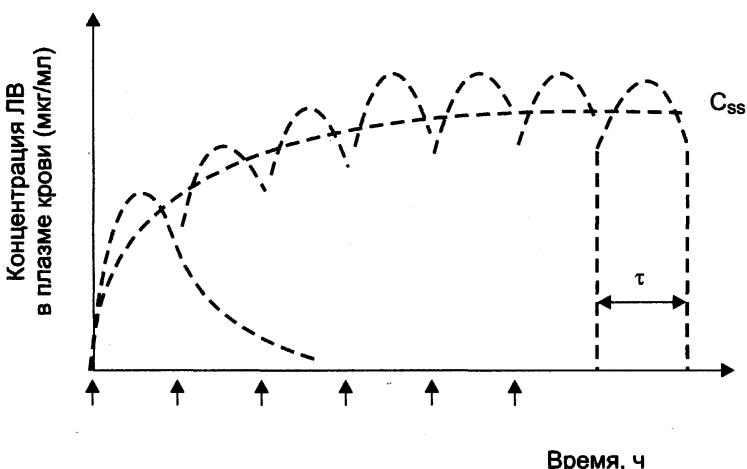


Рис. 1.14. Изменение концентрации лекарственного вещества в плазме крови при многочтном введении (через равные промежутки времени вводятся поддерживающие дозы вещества).

τ – интервал времени между введением поддерживающих доз.

ривенно и измеряют его концентрацию в крови через определенные промежутки времени. На основании полученных данных вычерчивают кривую изменения концентрации вещества во времени при внутривенном введении. Затем тому же больному это вещество вводят внутрь в той же дозе и определяют его концентрацию в крови через определенные интервалы времени. По результатам измерения строят кривую изменения концентрации вещества во времени при введении внутрь (рис. 1.15).

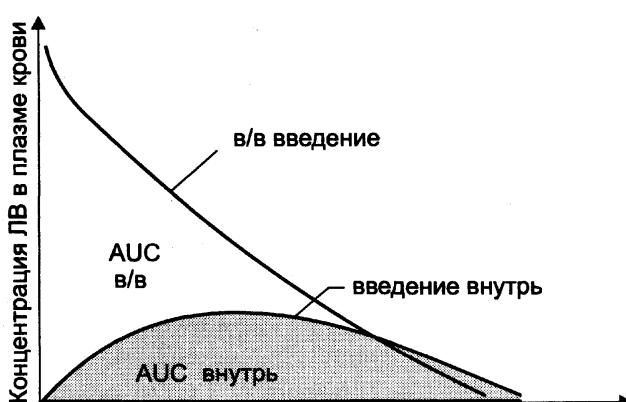


Рис. 1.15. Определение биодоступности лекарственного вещества при введении внутрь. AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой концентрация–время.

Затем измеряют площади под кривыми концентрация – время (AUC, Area Under the Curve). Биодоступность вещества определяют по формуле:

$$F = \frac{AUC_{\text{внутрь}}}{AUC_{\text{в/в}}} \cdot 100 \%,$$

где F – биодоступность (Fraction); AUC – площадь под кривой концентрация–время (Area Under the Curve).

Глава 2.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика включает понятия о фармакологических эффектах, локализации действия и механизмах действия лекарственных веществ (т.е. представление о том, как, где и каким образом лекарственные вещества действуют в организме). К фармакодинамике относится также понятие о видах действия лекарственных веществ.

2.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармакологические эффекты – изменения функции органов и систем организма, вызываемые лекарственными веществами. К фармакологическим эффектам лекарственных веществ относятся, например, повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, повышение порога болевой чувствительности, снижение температуры тела, увеличение продолжительности сна, устранение бреда и галлюцинаций и т.п. Каждое вещество, как правило, вызывает ряд определенных, характерных для него фармакологических эффектов. При этом одни фармакологические эффекты лекарственного вещества являются полезными – благодаря этим эффектам лекарственное вещество используют в медицинской практике (основные эффекты), а другие эффекты, вызываемые лекарственным веществом, не используются и, более того, являются нежелательными (побочные эффекты).

Для многих веществ известны места их преимущественного действия в организме – т.е. локализация действия. Некоторые вещества преимущественно действуют на определенные структуры мозга (противопаркинсонические средства, антипсихотические средства), известны вещества, которые в основном действуют на сердце (сердечные гликозиды).

Благодаря современным методическим приемам, можно определить локализацию действия веществ не только на системном и органном, но на клеточном и молекулярном уровнях. Например, сердечные гликозиды действуют на сердце (органный уровень), на кардиомиоциты (клеточный уровень), на Na^+,K^+ -АТФазу мембран кардиомиоцитов (молекулярный уровень).

Одни и те же фармакологические эффекты могут быть вызваны различными способами. Так, есть вещества, которые вызывают снижение артериального давления, уменьшая синтез ангиотензина II (ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента), или блокируя поступление Ca^{2+} в гладкомышечные клетки (блокаторы потенциалзависимых кальциевых каналов), или уменьшая выделение медиатора норадреналина из окончаний симпатических волокон (симпатолитики). Способы, которыми лекарственные вещества вызывают фармакологические эффекты, определяются как механизмы действия лекарственных веществ.

Фармакологические эффекты большинства лекарственных веществ вызываются их действием на определенные биохимические субстраты, так называемые «мишени».

К основным «мишеням» для лекарственных веществ относятся:

- рецепторы;
- ионные каналы;
- ферменты;
- транспортные системы.

Рецепторы

А. Свойства и виды рецепторов. Взаимодействие рецепторов с ферментами и ионными каналами

Рецепторы представляют собой функционально активные макромолекулы или их фрагменты (в основном, это белковые молекулы – липопротеины, гликопротеины, нуклеопротеины и др.). При взаимодействии веществ (лигандов) с рецепторами возникает цепь биохимических реакций, которая приводит к определенному фармакологическому эффекту. Рецепторы являются мишениями для эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов, других эндогенных биологически активных веществ), но могут взаимодействовать и с экзогенными биологически активными веществами, в том числе с лекарственными веществами. Рецепторы взаимодействуют только с определенными веществами (веществами, имеющими определенную химическую структуру), т.е. обладают свойством избирательности, поэтому их называют *специфическими рецепторами*.

Рецепторы могут находиться в мембране клетки (мембранные рецепторы) или внутри клетки – в цитоплазме или в ядре (внутриклеточные рецепторы).

В мембранных рецепторах выделяют внеклеточный и внутриклеточный домены. На внеклеточном домене имеются места связывания для лигандов (веществ, взаимодействующих с рецепторами).

Известны 4 вида рецепторов, первые три из которых являются мембранными рецепторами:

1) *Рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами.* Поскольку внутриклеточный домен этих рецепторов проявляет ферментативную активность, их называют также рецепторы-ферменты, или катализитические рецепторы. Большинство рецепторов этой группы обладает тирозинкиназной активностью. При связывании рецептора с веществом происходит активация тирозинкиназы, которая фосфорилирует внутриклеточные белки (по остаткам тирозина) и таким образом изменяет их активность. К этим рецепторам относятся рецепторы для инсулина, некоторых факторов роста и цитокинов. Известны рецепторы, непосредственно связанные с гуанилатциклазой (когда на эти рецепторы действует атриальный натрийуретический фактор, происходит активация гуанилатцилазы и в клетках повышается уровень цГМФ).

2) *Рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами,* состоят из нескольких субъединиц, которые пронизывают мембрану и формируют (окруждают) ионный канал. При связывании вещества с внеклеточным доменом рецептора ионные каналы открываются, в результате чего изменяется проницаемость клеточных мембран для различных ионов. К таким рецепторам относятся Н-холинорецепторы, ГАМК_A-рецепторы, глициновые рецепторы, глутаматные рецепторы.

Н-холинорецептор состоит из 5 субъединиц, пронизывающих мембрану – при связывании двух молекул ацетилхолина с двумя α-субъединицами рецептора открывается натриевый канал и ионы Na⁺ поступают в клетку, вызывая деполяризацию клеточной мембраны (в скелетных мышцах это приводит к мышечному сокращению).

ГАМК_A-рецепторы непосредственно сопряжены с хлорными каналами. При взаимодействии рецептора с гамма-аминомасляной кислотой хлорные каналы открываются и ионы Cl⁻ поступают в клетку, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны (это приводит к усилению тормозных процессов в ЦНС). Таким же образом функционируют глициновые рецепторы.

3) Рецепторы, взаимодействующие с G-белками. Эти рецепторы взаимодействуют с ферментами и ионными каналами клеток через белки-посредники, так называемые G-белки – ГТФ (GTP)-связывающие белки. При действии вещества на рецептор α -субъединица G-белка связывается с ГТФ. При этом комплекс G-белок–ГТФ вступает во взаимодействие с ферментами или ионными каналами. Как правило, один рецептор сопряжен с несколькими G-белками, а каждый G-белок может одновременно взаимодействовать с несколькими молекулами ферментов или несколькими ионными каналами. Результатом такого взаимодействия является усиление (амплификация) эффекта.

Хорошо изучено взаимодействие G-белков с аденилатциклазой и фосфолипазой С.

Аденилатцилаза – мембранный фермент, гидролизующий АТФ. В результате гидролиза АТФ образуется цАМФ, который активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, фосфорилирующую клеточные белки. При этом изменяется активность белков и регулируемых ими процессов. По влиянию на активность аденилатцилазы G-белки подразделяются на G_s-белки, стимулирующие аденилатцилазу и G_i-белки, ингибирующие аденилатцилазу. Примером рецепторов, взаимодействующих с G_s-белками, являются β_1 -адренорецепторы (опосредуют влияние симпатической иннервации), а примером рецепторов, взаимодействующих с G_i-белками – M₂-холинорецепторы (опосредуют тормозное влияние на сердце парасимпатической иннервации). Эти рецепторы локализованы на мембране кардиомиоцитов.

При стимуляции β_1 -адренорецепторов повышается активность аденилатцилазы и увеличивается уровень цАМФ в кардиомиоцитах – в результате активируется протеинкиназа, фосфорилирующая кальциевые каналы мембран кардиомиоцитов, через которые ионы Ca²⁺ поступают в клетку. При этом поступление Ca²⁺ в клетку увеличивается, что приводит к повышению автоматизма синусного узла и увеличению частоты сердечных сокращений. Противоположные внутриклеточные эффекты возникают при стимуляции M₂-холинорецепторов кардиомиоцитов (уменьшение автоматизма синусного узла и частоты сердечных сокращений).

С фосфолипазой С взаимодействуют G_q-белки (активируют этот фермент). Примером рецепторов, сопряженных с G_q-белками, являются α_1 -адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов (опосредуют влияние на сосуды симпатической иннервации). При стимуляции этих рецепторов повышается активность фосфолипазы С. Фосфолипаза С гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат клеточных мембран с образованием гидрофильного вещества инозитол-1,4,5-трифосфата, который взаимодействует с Ca²⁺-каналами саркоплазматического ретикулума клетки и вызывает высвобождение Ca²⁺ в цитоплазму. При повышении концентрации Ca²⁺ в цитоплазме гладкомышечных клеток увеличивается скорость образования комплекса Ca²⁺-кальмодулин, который активирует киназу легких цепей миозина (этот фермент фосфорилирует легкие цепи миозина). В результате облегчается взаимодействие актина с миозином и происходит сокращение гладких мышц сосудов.

Кроме M-холинорецепторов и адренорецепторов к рецепторам, взаимодействующим с G-белками, относятся дофаминовые рецепторы, некоторые подтипы серотониновых рецепторов, опиоидные рецепторы, гистаминовые рецепторы и др.

4) Рецепторы, регулирующие транскрипцию ДНК, являются внутриклеточными рецепторами. Эти рецепторы представляют собой растворимые цитозольные или

56 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

ядерные белки. Лигандами внутриклеточных рецепторов являются липофильные вещества: стероидные гормоны, витамины А и D. В результате взаимодействия веществ с внутриклеточными рецепторами изменяется (увеличивается или уменьшается) синтез многих функционально активных белков.

Б. Связывание вещества с рецептором. Понятие об аффинитете

Для того чтобы вещество подействовало на рецептор, оно должно связаться с рецептором. В результате образуется комплекс «вещество—рецептор». Образование комплекса «вещество—рецептор» осуществляется за счет межмолекулярных связей. Существует несколько видов таких связей.

Ковалентные связи — самый прочный вид межмолекулярных связей. Они образуются между двумя атомами за счет общей пары электронов. Ковалентные связи чаще всего обеспечивают *необратимое связывание* веществ, однако они не характерны для взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами (примером является необратимое связывание феноксибензамина с α -адренорецепторами).

Ионные связи — менее прочные — возникают между группировками, несущими разноименные заряды (электростатическое взаимодействие).

Ион-дипольные и диполь-дипольные связи близки по характеру ионным связям. В электронейтральных молекулах лекарственных веществ, попадающих в электрическое поле клеточных мембран или находящихся в окружении ионов, происходит образование индуцированных диполей. Ионные и дипольные связи характерны для взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами.

Водородные связи играют весьма существенную роль во взаимодействии лекарственных веществ с рецепторами. Атом водорода способен связывать атомы кислорода, азота, серы, галогенов. Это достаточно слабые связи, для их образования необходимо, чтобы молекулы находились друг от друга на расстоянии не более 0,3 нм.

Ван-дер-ваальсовы связи — наиболее слабые связи, образуются между двумя любыми атомами, если они находятся на расстоянии не более 0,2 нм. При увеличении расстояния эти связи ослабевают.

Гидрофобные связи образуются при взаимодействии неполярных молекул в водной среде.

Для характеристики связывания вещества с рецептором используется термин *аффинитет*.

Аффинитет (от лат. *affinis* — родственный) определяется как способность вещества связываться с рецептором, в результате чего происходит образование комплекса «вещество—рецептор». Кроме того, термин аффинитет используется для характеристики прочности связывания вещества с рецептором (т.е. продолжительности существования комплекса «вещество—рецептор»). Количественной мерой аффинитета (прочности связывания вещества с рецептором) является *константа диссоциации* (K_d).

Константа диссоциации равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом. Выражается в молях/л (M). Между аффинитетом и константой диссоциации существует обратно пропорциональное соотношение: чем меньше K_d , тем выше аффинитет. Например, если K_d вещества A = 10^{-3} M, а K_d вещества B = 10^{-10} M, то аффинитет вещества B выше, чем аффинитет вещества A.

В. Внутренняя активность лекарственных веществ. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов

Вещества, которые обладают аффинитетом, могут обладать *внутренней активностью*.

Внутренняя активность – способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и таким образом вызывать определенные эффекты.

В зависимости от наличия внутренней активности лекарственные вещества разделяют на: *агонисты* и *антагонисты*.

Агонисты (от греч. *agonistes* – соперник, *agon* – борьба) или *миметики* – вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их, т.е. вызывают изменения конформации рецепторов, в результате чего возникает цепь биохимических реакций и развиваются определенные фармакологические эффекты.

Полные агонисты, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимальный возможный эффект (обладают максимальной внутренней активностью).

Частичные агонисты при взаимодействии с рецепторами вызывают эффект, меньший максимального (не обладают максимальной внутренней активностью).

Антагонисты (от греч. *antagonisma* – соперничество, *anti* – против, *agon* – борьба) – вещества, обладающие аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они связываются с рецепторами и препятствуют действию на рецепторы эндогенных агонистов (нейромедиаторов, гормонов). Поэтому их также называют *блокаторами* рецепторов. Фармакологические эффекты антагонистов обусловлены устранением или уменьшением действия эндогенных агонистов данных рецепторов. При этом в основном возникают эффекты, противоположные эффектам агонистов. Так, ацетилхолин вызывает брадикардию, а антагонист М-холинорецепторов атропин, устранив действие ацетилхолина на сердце, повышает частоту сердечных сокращений.

Если антагонисты занимают те же рецепторы, что и агонисты, они могут вытеснить друг друга из связи с рецепторами. Такой антагонизм называют *конкурирующим*, а антагонисты называются *конкурентными антагонистами*. Конкурентный антагонизм зависит от сравнительного аффинитета конкурирующих веществ и их концентрации. В достаточно высоких концентрациях даже вещество с более низким аффинитетом может вытеснить вещество с более высоким аффинитетом из связи с рецептором. Конкурентные антагонисты часто используют для устранения токсических эффектов лекарственных веществ.

Частичные антагонисты также могут конкурировать с полными агонистами за места связывания. Вытесняя полные агонисты из связи с рецепторами, частичные агонисты уменьшают эффекты полных агонистов и поэтому в клинической практике могут использоваться вместо антагонистов. Например, частичные агонисты β-адренорецепторов (оксипренолол, пиндолол) так же, как антагонисты этих рецепторов (пропранолол, атенолол), используются при лечении гипертонической болезни.

Если антагонисты занимают другие участки макромолекулы, не относящиеся к специальному рецептору, но взаимосвязанные с ним, то их называют *неконкурентными антагонистами*.

Некоторые лекарственные вещества сочетают способность стимулировать один подтип рецепторов и блокировать другой. Такие вещества обозначают как

58 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

а г о н и с т ы - а н т а г о н и с т ы. Так, наркотический анальгетик пентазоцин является антагонистом μ - , и агонистом δ - , и κ -опиоидных рецепторов.

Другие «мишени» для лекарственных веществ

Лекарственные вещества могут действовать и на другие «мишени», включая ионные каналы, ферменты, транспортные белки.

Одной из основных «мишеней» для лекарственных веществ являются потенциалозависимые ионные каналы, которые избирательно проводят Na^+ , Ca^{2+} , K^+ и другие ионы через клеточную мембрану. В отличие от рецептор-управляемых ионных каналов, которые открываются при взаимодействии вещества с рецептором (см. раздел «Рецепторы»), эти каналы регулируются потенциалом действия (открываются при деполяризации клеточной мембранны). Лекарственные вещества могут или блокировать потенциалозависимые ионные каналы и таким образом нарушать проникновение ионов по этим каналам через мембрану клетки, или активировать эти каналы, т.е. способствовать их открыванию и прохождению ионных токов. Многие лекарственные вещества, которые широко используются в медицинской практике, являются блокаторами ионных каналов.

Известно, что местные анестетики блокируют потенциалозависимые Na^+ -каналы. К числу блокаторов Na^+ -каналов относятся и многие противоаритмические средства (хинидин, лидокаин, прокаинамид). Некоторые противоэпилептические средства (дифенин, карbamазепин) также блокируют потенциалозависимые Na^+ -каналы и с этим связана их противосудорожная активность. Блокаторы натриевых каналов нарушают входжение в клетку ионов Na^+ и таким образом препятствуют деполяризации клеточной мембранны.

Весьма эффективными при лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, сердечных аритмий, стенокардии) оказались блокаторы Ca^{2+} -каналов (нифедипин, верапамил и др.). Ионы Ca^{2+} принимают участие во многих физиологических процессах: в сокращении гладких мышц, в генерации импульсов в синоатриальном узле и проведении возбуждения по атриовентрикулярному узлу, в агрегации тромбоцитов и др. Блокаторы Ca^{2+} -каналов препятствуют входению ионов Ca^{2+} внутрь клетки через потенциалозависимые каналы и вызывают расслабление гладких мышц сосудов, уменьшение частоты сокращений сердца и атриовентрикулярной проводимости, нарушают агрегацию тромбоцитов. Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин) преимущественно расширяют сосуды мозга и оказывают нейропротекторное действие (препятствуют поступлению избыточного количества Ca^{2+} внутрь нейронов).

Среди лекарственных веществ имеются как активаторы, так и блокаторы потенциалозависимых K^+ -каналов.

Активаторы K^+ -каналов (миноксидил, диазоксид) нашли применение в качестве гипотензивных средств. Они способствуют открыванию K^+ -каналов и выходу ионов K^+ из клетки – это приводит к гиперполяризации клеточной мембранны и уменьшению тонуса гладких мышц сосудов. В результате происходит снижение артериального давления.

Некоторые вещества, блокирующие потенциалозависимые K^+ -каналы (амиодарон, сotalол), используются при лечении аритмий сердца. Они препятствуют выходу K^+ из кардиомиоцитов, вследствие чего увеличивают продолжительность потенциала действия и удлиняют эффективный рефрактерный период.

АТФ-зависимые K^+ -каналы (эти каналы открываются под действием АТФ) в бета-клетках поджелудочной железы регулируют секрецию инсулина. Их блока-

да приводит к повышению секреции инсулина. Блокаторы этих каналов (производные сульфонилмочевины) используются как противодиабетические средства.

Многие лекарственные вещества являются ингибиторами ферментов. Ингибиторыmonoаминоксидазы (МАО) нарушают метаболизм (окислительное дезаминирование) катехоламинов (норадреналина, дофамина, серотонина) и повышают их содержание в ЦНС. На этом принципе основано действие антидепрессантов – ингибиторов МАО (ниаламид, пиразидол). Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств связан с ингибированием циклооксигеназы, в результате снижается биосинтез простагландина Е₂ и простациклина, обладающих провоспалительным действием. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства) препятствуют гидролизу ацетилхолина и повышают его содержание в синаптической щели. Эти препараты применяют для повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря) и скелетных мышц.

Лекарственные средства могут действовать на транспортные системы (транспортные белки), которые переносят молекулы некоторых веществ или ионы через мембранны клеток. Например, трициклические антидепрессанты блокируют транспортные белки, которые переносят норадреналин и серотонин через пре-синаптическую мембрану нервного окончания (блокируют обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина). Сердечные гликозиды блокируют Na⁺, K⁺-АТФ-азу мембран кардиомиоцитов, которая осуществляет транспорт Na⁺ из клетки в обмен на K⁺.

Возможны и другие «мишени», на которые могут действовать лекарственные вещества. Так, антацидные средства действуют на хлористоводородную кислоту желудка, нейтрализуя ее, и поэтому используются при повышенной кислотности желудочного сока (гиперацидном гастрите, язве желудка).

Перспективной «мишенью» для лекарственных средств являются гены. С помощью избирательно действующих лекарственных средств возможно оказывать прямое влияние на функцию определенных генов.

2.2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Различают следующие виды действия: местное и резорбтивное, рефлекторное, прямое и косвенное, основное и побочное и некоторые другие.

Местное действие лекарственное вещество оказывает при контакте с тканями в месте его нанесения (обычно это кожа или слизистые оболочки). Например, при поверхностной анестезии местный анестетик действует на окончания чувствительных нервов только в месте нанесения на слизистую оболочку. Для оказания местного действия лекарственные вещества назначают в форме мазей, примочек, полосканий, пластырей. При назначении некоторых лекарственных веществ в виде глазных или ушных капель также рассчитывают на их местное действие. Однако какое-то количество лекарственного вещества обычно всасывается с места нанесения в кровь и оказывает общее (резорбтивное) действие. При местном нанесении лекарственных веществ возможно также рефлекторное действие.

Резорбтивное действие (от лат. *resorbeo* – поглощаю) – это эффекты, которые лекарственное вещество вызывает после всасывания в кровь или непосредственного введения в кровоток и распределения в организме. При резорбтивном действии так же, как при местном вещество может возбуждать чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

60 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Рефлекторное действие. Некоторые лекарственные вещества способны возбуждать окончания чувствительных нервов кожи, слизистых оболочек (экстерорецепторы), хеморецепторы сосудов (интерорецепторы) и вызывать рефлекторные реакции со стороны органов, расположенных в удалении от места непосредственного контакта вещества с чувствительными рецепторами. Примером возбуждения экстерорецепторов кожи под действием эфирного горчичного масла является применение горчичников при патологии органов дыхания, в результате чего рефлекторно улучшается трофики тканей. Хеморецепторы сосудов возбуждаются под действием лобелина (вводят внутривенно), что приводит к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудов двигателного центров.

Прямое (первичное) действие лекарственного вещества на сердце, сосуды, кишечник и другие органы возникает при непосредственном воздействии его на клетки этих органов. Например, сердечные гликозиды вызывают кардиотонический эффект (усиление сокращений миокарда) вследствие их непосредственного действия на кардиомиоциты. В то же время вызываемое сердечными гликозидами повышение диуреза у больных с сердечной недостаточностью обусловлено увеличением сердечного выброса и улучшением гемодинамики. Такое действие, при котором лекарственное вещество изменяет функцию одних органов, воздействуя на другие органы, обозначается как **косвенное (вторичное) действие**.

Основное действие. Действие, ради которого применяется лекарственное вещество при лечении данного заболевания. Например, фенитоин (дифенин) обладает противосудорожными и антиаритмическими свойствами. У больного эпилепсией основным действием фенитоина является противосудорожное, а у больного с сердечной аритмией, вызванной передозировкой сердечных гликозидов – антиаритмическое.

Все остальные эффекты лекарственного вещества (кроме основного), которые возникают при его приеме в терапевтических дозах, расцениваются как проявления **побочного действия**. Эти эффекты часто бывают неблагоприятными (отрицательными) (см. главу 5). Например, ацетилсалициловая кислота может вызвать изъязвление слизистой оболочки желудка, антибиотики из группы аминогликозидов (канамицин, гентамицин и др.) – нарушать слух. Отрицательное побочное действие часто является причиной ограничения применения того или иного лекарственного вещества и даже исключения его из списка лекарственных препаратов.

Избирательное действие лекарственного вещества направлено преимущественно на один орган или систему организма. Так, сердечные гликозиды обладают избирательным действием на миокард, окситоцин – на матку, снотворные средства – на ЦНС.

Центральное действие возникает вследствие прямого влияния лекарственного вещества на ЦНС (головной и спинной мозг). Центральное действие характерно для веществ, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Для снотворных средств, антидепрессантов, анксиолитиков, средств для наркоза и некоторых других центральное действие является основным. В то же время центральное действие может быть побочным (нежелательным). Так, многие антигистаминные (противоаллергические) средства вследствие их центрального действия вызывают сонливость.

Периферическое действие обусловлено влиянием лекарственных веществ на периферический отдел нервной системы или непосредственным действием на органы и ткани. Куареподобные средства (миорелаксанты перифери-

ческого действия) расслабляют скелетные мышцы, блокируя передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах, некоторые периферические вазодилататоры расширяют кровеносные сосуды, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки. Для веществ с основным центральным действием периферические эффекты чаще всего являются побочными. Например, антипсихотическое средство хлорпромазин (аминазин) расширяет сосуды и вызывает снижение артериального давления (нежелательное действие), блокируя периферические α -адренорецепторы.

Обратимое действие является следствием обратимого связывания лекарственного вещества с «мишениями» (рецепторами, ферментами). Действие такого вещества можно прекратить путем его вытеснения из связи другим соединением.

Не обратимое действие возникает, как правило, в результате прочного (ковалентного) связывания лекарственного вещества с «мишениями». Например, ацетилсалициловая кислота необратимо блокирует циклооксигеназу тромбоцитов, и функция этого фермента восстанавливается только после образования новых клеток.

Глава 3.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

К факторам, влияющим на действие лекарственных средств, относят свойства вещества (химическая структура, физико-химические свойства, дозы и концентрации лекарственных веществ), лекарственную форму и особенности ее технологии, состояние организма и его индивидуальные особенности (пол, возраст, генетические факторы и др.), а также режим назначения и условия применения лекарственных веществ (повторное введение, комбинированное применение, время суток, состояние внешней среды: время года, температура воздуха, атмосферное давление, экологическая обстановка и т.д.).

3.1. СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

К факторам, влияющим на действие лекарственных веществ, относятся химическая структура, физико-химические свойства, дозы и концентрации лекарственных веществ.

Химическая структура лекарственных веществ определяет характер их действия (фармакологические эффекты) и фармакокинетические особенности. Вещества, близкие по химической структуре (вещества одной химической группы, например бензодиазепины, барбитураты, дигидропиридины), как правило, вызывают одинаковые фармакологические эффекты. Связано это в основном с тем, что взаимодействие веществ с «мишениями» определяется их химическим строением, наличием функционально активных групп, пространственной ориентацией и размером молекул. Так, для того, чтобы вещество подействовало на рецептор, необходимо, чтобы оно не только имело соответствующую химическую структуру, но и пространственно соответствовало данному рецептору, т.е. было ему комплементарно.

62 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

тарно. Примером влияния комплементарности на действие лекарственных веществ является различие в действии стереоизомеров, молекулы которых имеют противоположную пространственную ориентацию (являются зеркальными отображениями друг друга). Гиосциамин, являющийся L-изомером, в 2 раза активнее атропина, который представляет смесь активного L- и малоактивного D-изомеров. Значение имеет также расстояние между функционально активными группировками веществ.

К настоящему времени накоплено достаточно сведений о зависимости действия лекарственных веществ от их химической структуры. Зная эту зависимость, можно синтезировать лекарственные вещества с определенными фармакологическими свойствами.

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных веществ зависит также от их физико-химические свойства: липофильности, гидрофильности, полярности, степени ионизации. Так, липофильность веществ определяет их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать действие на ЦНС.

Действие лекарственных веществ (скорость развития фармакологического эффекта, его выраженность, продолжительность и даже характер) зависит от дозы.

Доза (от греч. *dosis* – порция) – количество лекарственного вещества на один прием. Дозы приводят в весовых или объемных единицах. Дозы можно выражать в виде количества вещества на 1 кг массы тела или на 1 м² поверхности тела (например, 1 мг/кг, 1 мг/м²). Это позволяет более точно дозировать препарат. Жидкие лекарственные препараты дозируют столовыми, десертными или чайными ложками, а также каплями. Дозы некоторых антибиотиков и гормонов выражают в единицах действия (ЕД).

При увеличении дозы лекарственного вещества его действие повышается и через определенное время достигает максимальной (постоянной) величины (E_{max}). Поэтому при арифметической шкале доз зависимость доза–эффект имеет гиперболический характер (градуальная зависимость). При логарифмической шкале доз эта зависимость выражается S-образной кривой (см. рис. 3.1). По величине дозы, вызывающей эффект определенной величины, судят об *активности* вещества. Обычно для этих целей на графике зависимости доза–эффект определяют дозу, которая вызывает 50%-й (полумаксимальный) эффект и обозначают ее как ЭД₅₀ (ED₅₀). Такие дозы лекарственных веществ используют для сравнения их активности. Чем меньше величина ЭД₅₀, тем выше активность вещества (если ЭД₅₀ вещества A в 10 раз меньше, чем ЭД₅₀ вещества B, следовательно, вещество A в

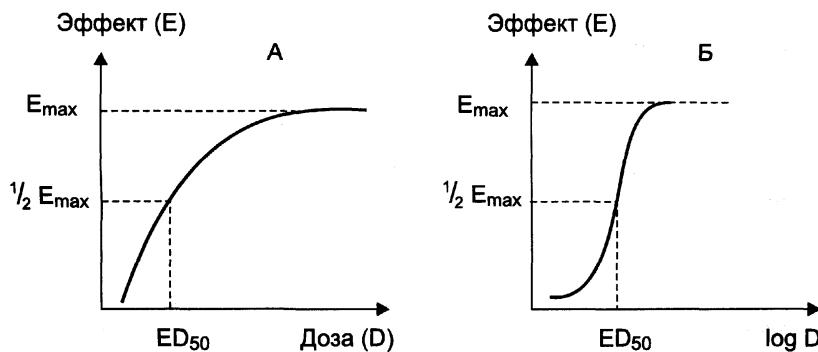


Рис. 3.1. Кривые доза–эффект.

А) Градуальная зависимость. Б) Полулогарифмическая зависимость. ED₅₀ – доза, вызывающая полумаксимальный эффект; E_{max} – величина максимального эффекта.

10 раз активнее вещества В). Кроме активности лекарственные вещества сравнивают по **эффективности** (определяется величиной максимального эффекта, E_{max}). Если максимальный эффект вещества А в 2 раза выше, чем максимальный эффект вещества В, следовательно, вещество А в 2 раза эффективнее вещества В.

Различают терапевтические, токсические и летальные дозы.

Выделяют следующие терапевтические дозы: **минимальные действующие, средние терапевтические и высшие терапевтические дозы**.

Минимальные действующие дозы (пороговые) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2–3 раза меньше средней терапевтической дозы.

Средние терапевтические дозы оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие. Рассчитывают дозу лекарственного вещества на один прием – **разовую дозу (pro dosi)**, и дозу, которую больной должен принять за сутки – **суточную дозу (pro die)**. Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде предела доз (например, разовая доза диклофенака-натрия составляет 0,025–0,05 г).

Обычно при использовании антибиотиков, сульфаниламидов и некоторых других лекарственных средств лечение начинают с назначения **ударной дозы**, превышающей среднюю терапевтическую дозу. Это делается для того, чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определенного терапевтического эффекта переходят на **поддерживающие дозы**.

При длительном применении лекарственного вещества указывается его доза на курс лечения (**курсовая доза**).

Высшие терапевтические дозы назначают в тех случаях, когда применение средних доз не вызывает необходимого действия. Это предельные дозы, выше которых находится область токсических доз (вещество может вызвать токсические эффекты). Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены **высшие разовые и высшие суточные дозы**. К назначению лекарственных средств в высших терапевтических дозах нужно относиться с большой осторожностью, поскольку это связано с риском возникновения серьезных побочных эффектов. Провизор не должен отпускать лекарственные средства с превышением высшей разовой и высшей суточной дозы, если в рецепте нет специального указания врача.

Дозы, оказывающие токсическое действие на организм, называются **токсичными**. Дозы, вызывающие смертельный исход, называются **летальными** (от лат. *letum* – смерть).

Диапазон доз от минимальной действующей до высшей терапевтической определяется как **широта терапевтического действия**. Чем больше широта терапевтического действия, тем безопаснее применение лекарственного средства.

Лекарственные формы. При включении лекарственного вещества в различные лекарственные формы должен сохраняться характер его действия. Вместе с тем лекарственная форма и технологический процесс ее изготовления влияют на скорость выделения действующего вещества, место и скорость всасывания, а следовательно на скорость наступления эффекта и его продолжительность. С помощью различных технологических процессов могут быть созданы готовые лекарственные формы длительного действия с регулируемой скоростью высвобождения лекарственных веществ. В лекарственную форму включаются не только формообразующие вещества, но и различные добавки, уменьшающие неприятный вкус,

64 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

местное раздражающее действие и др. Таким образом, фармацевтические технологии используются для создания более оптимальных условий применения лекарственных веществ.

Изучением влияния физико-химических свойств лекарственных веществ, лекарственных форм и процессов их получения на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ занимается биофармация.

3.2. СВОЙСТВА ОРГАНИЗМА

К факторам, влияющим на действие лекарственных веществ, относятся пол, возраст, масса тела, состояние организма, генетические особенности.

П о л. Проблема зависимости фармакологического действия лекарственных веществ от пола исследована недостаточно. Эксперименты на животных и клинические наблюдения свидетельствуют об определенных половых различиях в метаболизме лекарственных веществ и чувствительности к определенным фармакологическим воздействиям. Так, вследствие того, что мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени, элиминация некоторых лекарственных веществ (ацетаминофен, верапамил,ベンзодиазепины, пропранолол) происходит быстрее у мужчин. Существующие половые различия в метаболизме этанола связаны с более высоким уровнем активности алкогольдегидрогеназы у мужчин. Имеются клинические данные о том, что женщины по сравнению с мужчинами более чувствительны к действию некоторых лекарственных веществ. Аритмогенный эффект противоаритмических средств (желудочковые аритмии типа «пирамиды») чаще возникает у женщин, болеутоляющее действие морфина (например, для снятия послеоперационных болей) проявляется у женщин в меньших дозах, чем у мужчин. Средства, угнетающие ЦНС (морфин и барбитураты), могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин и не оказывать такого действия у мужчин.

В о з р а с т . Изменения действия лекарственных веществ, связанные с возрастом, в особенности сильно проявляются у лиц крайних возрастных групп: новорожденных и людей старше 60 лет.

Область фармакологии, занимающаяся изучением особенностей действия веществ на детский организм, называется **педиатрической фармакологией**. Отдельно рассматривается действие лекарственных веществ на новорожденных (до 4 нед жизни) и плод в последний триместр беременности (перинатальная фармакология). Новорожденные в первый месяц жизни имеют более высокую чувствительность к лекарственным веществам. По скорости всасывания, распределения, метаболизма и выведения веществ они существенно отличаются от взрослых. Связано это в основном с низкой интенсивностью метаболических процессов (вследствие недостаточности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества), сниженной функцией почек, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недоразвитием эндокринной, нервной систем и других систем организма. Так, у новорожденных отсутствуют ферменты, участвующие в конъюгации хлорамфеникола (левомицетина), что усиливает токсическое действие этого препарата. Более чувствительны новорожденные к морфину и неостигмину. Поэтому детям лекарственные вещества назначают в меньших дозах, чем взрослым (а некоторые лекарственные вещества не назначают вообще). Уменьшение дозы препаратов у детей связано еще с тем, что у них масса тела меньше, чем у взрослых. При назначении детям ядовитых и силь-

нодействующих лекарственных веществ руководствуются специальными таблицами, приведенными в Государственной фармакопее. В этих таблицах приводятся дозы лекарственных веществ для детей разного возраста. Каждый лекарственный препарат следует использовать в дозах, рекомендуемых для определенного возраста.

В пожилом и старческом возрасте фармакокинетические процессы протекают медленно. Изменение скорости всасывания связано в основном со снижением кислотности желудочного сока, с уменьшением кровотока в кишечнике, угнетением систем активного всасывания и др. Распределение лекарственных веществ у пожилых людей может изменяться вследствие изменения связывания с белками плазмы крови, снижения кровотока в органах и тканях. Уменьшение с возрастом метаболизма лекарственных веществ связано со снижением активности ферментов печени и уменьшением печеночного кровотока. Снижение функции почек приводит к замедленному выведению лекарственных веществ. Поэтому больным старше 60 лет дозы веществ, угнетающих ЦНС (снотворные, препараты группы морфина), а также дозы сердечных гликозидов, мочегонных средств следует уменьшать на 1/2, а дозы других сильнодействующих и ядовитых лекарственных веществ – до 2/3 от доз, рекомендуемых для лиц среднего возраста. Изучением особенностей действия и применения лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста занимается г е р и а т р и ч е с к а я ф а р м а к о л о г и я .

Концентрация лекарственных веществ в плазме крови, в органах и тканях, а, следовательно, их действие в определенной степени зависят от массы тела. Как правило, с увеличением массы тела назначаемая доза лекарственного вещества также должна увеличиваться. Поэтому при необходимости более точного дозирования дозы некоторых веществ приводят в расчете на 1 кг массы тела.

С о с т о я н и е о р г а н и з м а . Различные патологические состояния могут вызвать изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта может происходить снижение скорости и степени всасывания лекарственных веществ. Некоторые заболевания легких и сердечно-сосудистые заболевания приводят к существенным изменениям гемодинамики, что отражается на характере распределения лекарственных веществ.

При нарушении функции почек удлиняется действие веществ, которые выводятся почками (например, при нормальной функции почек период полузелимации ($t_{1/2}$) ампициллина составляет 1,3 ч, а при почечной недостаточности – 13–20 ч), а при заболеваниях печени то же самое происходит с веществами, которые в основном метаболизируются в печени. При этом после повторных введений может происходить накопление (кумуляция) веществ в организме, что повышает опасность их токсического действия при обычных схемах дозирования.

В очаге воспаления резко ослабляется действие местноанестезирующих средств, а действие сульфаниламидов снижается в гнойных ранах.

Некоторые лекарственные вещества действуют только при патологических состояниях. Например, кардиотоническое действие сердечных гликозидов проявляется при сердечной недостаточности, ацетилсалициловая кислота снижает повышенную температуру тела.

Патологические процессы, как правило, изменяют чувствительность и реактивность организма на лекарственные вещества. Больной организм иначе реагирует на лекарственные вещества, чем здоровый. Изучение этих явлений в эксперименте впервые было начато в 20-х годах XX века Н.П. Кравковым, а затем продолжилось М.П. Николаевым и А.Н. Кудриным. Это научное направление,

66 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

изучающее действие лекарственных веществ в условиях патологии, получило название патологической фармакологии. Она является научным фундаментом экспериментальной и клинической фармакотерапии.

Фармакологические реакции зависят от функционального состояния организма. Существенное значение имеют также физическое развитие и питание больного. Физически крепкие лица слабее реагируют на лекарственные средства, чем ослабленные, истощенные и обезвоженные больные, для которых дозы большинства препаратов приходится уменьшать в 1,5–2 раза.

Большого внимания требует назначение лекарств беременным и кормящим женщинам. Здесь следует учитывать не только измененную чувствительность организма, но и возможность проникновения лекарственного вещества через плацентарный барьер, выделения его с молоком и вредного влияния на плод и ребенка.

Г е н е т и ч е с к и е ф а к т о р ы. Существуют значительные различия в индивидуальной чувствительности людей к лекарственным веществам, которые определяются генетическими факторами. Появился раздел фармакологии – ф а р м а -
к о г е н е т и к а, задачей которой является изучение роли генетических факторов в изменении действия лекарственных веществ. Очень часто индивидуальные различия в действии лекарственных веществ обусловлены различиями в их метаболизме. Происходит это вследствие изменения активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, что в основном бывает связано с мутацией генов, контролирующих синтез данных ферментов. Нарушение структуры и функции фермента принято называть э н з и м о п а т и е й (ферментопатией). При энзимопатиях активность фермента может быть повышена (в этом случае процесс метаболизма лекарственных веществ ускоряется и их действие снижается) или снижена (в этом случае метаболизм лекарственных веществ замедляется, что может привести к усилению их действия и появлению токсических эффектов). При генетической недостаточности некоторых ферментов могут возникать атипичные реакции на вещества (и д и о с и н к р а з и я). Типичной идиосинкразией является гемолитическое действие некоторых противомалярийных средств (хинина, примахина, хлорохина) при генетической недостаточности в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В результате недостаточности этого фермента образуется хинон, который вызывает гемолиз эритроцитов.

3.3. РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

На действие лекарственных веществ оказывают влияние как повторность введения, так и комбинированное (совместное, одновременное) применение лекарственных веществ.

A. Повторное применение лекарственных веществ

Повторные введения одного и того же лекарственного вещества могут приводить к количественному (увеличение или уменьшение) и к качественному изменению фармакологического эффекта.

Среди явлений, наблюдавшихся при повторных введениях лекарственных средств, различают кумуляцию, сенсибилизацию, привыкание (толерантность) и лекарственную зависимость.

Кумуляция (от лат. *cumulatio* – увеличение, скопление) – накопление в организме фармакологически активного вещества или вызываемых им эффектов.

Если при каждом новом введении лекарственного вещества его концентрация в крови и/или тканях увеличивается по сравнению с предыдущим введением, такое явление называется материальной кумуляцией. Накапливаться при повторных введениях могут лекарственные вещества, которые медленно инактивируются и медленно выводятся из организма, а также лекарственные вещества, которые прочно связываются с белками плазмы крови или в тканевых депо, например, некоторые снотворные средства из группы барбитуратов, сердечные гликозиды наперстянки. Это может стать причиной токсических эффектов, в связи с чем дозировать такие препараты следует с учетом их способности к кумуляции.

Если при повторных введениях лекарственного вещества наблюдается увеличение эффекта без повышения концентрации вещества в крови и/или тканях, такое явление называется функциональной кумуляцией. Такой вид кумуляции имеет место при повторных приемах алкоголя. При развитии алкогольного психоза (белая горячка) у восприимчивых лиц бред и галлюцинации развиваются в то время, когда этиловый спирт уже метаболизировался и не определяется в организме. Однако при этом происходят нарастающие изменения функции ЦНС. Функциональная кумуляция также характерна для ингибиторов МАО.

Сенсибилизация. Многие лекарственные вещества образуют комплексы с белками плазмы крови, которые при определенных условиях приобретают антигенные свойства. Это сопровождается образованием антител и сенсибилизацией. Повторное введение тех же лекарственных веществ в сенсибилизированный организм проявляется аллергическими реакциями. Часто такие реакции возникают при повторных введениях пенициллинов, прокaina, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов и др.

Привыкание (толерантность, от лат. *tolerantia* – терпение) – уменьшение фармакологического эффекта при повторных введениях лекарственного вещества в одной и той же дозе. Привыкание может быть обусловлено изменением фармакокинетики лекарственного вещества (уменьшением всасывания, увеличением скорости метаболизма и выведения), а также снижением чувствительности рецепторов и/или уменьшением их плотности на постсинаптической мембране. Например, привыкание к барбитуратам может быть следствием увеличения интенсивности их метаболизма вследствие индукции ферментов под действием самих же барбитуратов. Привыкание к лекарственным препаратам может развиться в период от нескольких дней до нескольких месяцев. В случае развития привыкания для получения того же фармакологического эффекта необходимо увеличение дозы препарата, что может привести к усилению его побочных эффектов. Поэтому часто делают перерыв в применении данного вещества, а при необходимости продолжения лечения назначают препараты аналогичного действия, но из другой химической группы. При замене одного вещества на другое независимо от его химической структуры может иметь место перекрестное привыкание, если эти вещества взаимодействуют с одним и тем же субстратом (например, рецептором или ферментом).

Частным случаем привыкания является тахифилаксия (от греч. *tachys* – быстрый, *phylaxis* – защита) – быстрое развитие привыкания при повторных введениях препарата через короткие промежутки времени (10–15 мин). Хорошо известна тахифилаксия к эфедрину, которая обусловлена истощением запасов норадреналина в окончаниях симпатических нервных волокон. С каждым последующим введением эфедрина количество выделяющегося в синаптическую щель норадреналина уменьшается и гипертензивный эффект препарата (подъем артериального давления) после 2-го или 3-го введения снижается.

68 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Другим частным случаем привыкания является митридатизм – постепенное развитие нечувствительности к действию лекарственных средств и ядов, возникающее при длительном их применении вначале в очень малых, а затем в возрастающих дозах. Согласно древнегреческой легенде, царь Митридат приобрел таким образом нечувствительность к многим ядам.

При повторном приеме некоторых веществ, вызывающих чрезвычайно приятные ощущения (эйфорию), у предрасположенных лиц развивается лекарственная зависимость.

Лекарственная зависимость – настоятельная потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного лекарственного вещества или группы веществ.

Вначале прием связан с целью достижения состояния эйфории, для устранения тягостных переживаний и ощущений, для достижения ощущения благополучия и комфорта, для получения новых ощущений при развитии галлюцинаций. Однако через определенное время потребность в повторном приеме становится непреодолимой, что усугубляется синдромом отмены – возникновением при прекращении приема данного вещества тяжелого состояния, связанного не только с изменениями в психической сфере, но и с соматическими нарушениями (нарушениями функции органов и систем организма). Такое состояние обозначают термином «абstinенция» (от лат. *abstinentia* – воздержание).

Различают психическую и физическую лекарственную зависимость.

Психическая лекарственная зависимость характеризуется резким ухудшением настроения и эмоциональным дискомфортом, ощущением усталости при лишении препарата. Возникает при применении кокаина и других психостимуляторов (амфетамин), галлюциногенов (диэтиламид лизергиновой кислоты – LSD-25), никотина, индийской конопли (анаша, гашиш, план, марихуана).

Физическая лекарственная зависимость характеризуется не только эмоциональным дискомфортом, но и возникновением синдрома абстиненции.

Физическая лекарственная зависимость развивается к опиоидам (героину, морфину), барбитуратам,ベンзодиазепинам, алкоголю (этиловому спирту).

Лекарственная зависимость часто сочетается с привыканием, при этом для получения эйфории требуются все большие дозы вещества. Наиболее тяжело лекарственная зависимость протекает в случае сочетания психической зависимости, физической зависимости и привыкания.

Использование веществ с целью получения одурманивающего действия называется **токсикоманией**.

Наркомания является частным случаем токсикомании, когда в качестве одурманивающего средства используется вещество, отнесенное к перечню веществ, вызывающих лекарственную зависимость (наркотических веществ) и подлежащих контролю.

Б. Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных веществ

При комбинированном применении лекарственных веществ их действие может усиливаться (синергизм) или ослабляться (антагонизм).

Синергизм (от греч. *syn* – вместе, *erg* – работа) – однонаправленное действие двух или нескольких лекарственных веществ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого вещества в отдель-

ности. Синергизм лекарственных веществ проявляется в двух формах: суммировании и потенцировании эффектов.

Если эффект от одновременного применения одинаково действующих лекарственных веществ равен сумме эффектов отдельных веществ, входящих в комбинацию, такое действие определяют как **суммирование**, или **аддитивное действие**.

Суммирование наблюдается при введении в организм лекарственных веществ, влияющих на одни и те же субстраты (рецепторы, клетки и др.). Например, суммируются сосудосуживающие и гипертензивные эффекты норадреналина и мезатона, которые действуют на α -адренорецепторы периферических сосудов; суммируются эффекты ингаляционных наркозных средств, оказывающих тормозное действие на нервные клетки.

Если одно вещество значительно усиливает фармакологический эффект другого вещества, такое взаимодействие называют **потенцированием**. При потенцировании общий эффект комбинации двух веществ превышает сумму эффектов отдельных веществ. Например, хлорпромазин (антipsихотическое средство) усиливает (потенцирует) действие средств для наркоза, что позволяет снизить концентрации наркозных средств.

Лекарственные вещества могут действовать на один и тот же субстрат (**прямой синергизм**), или иметь разную локализацию действия (**косвенный синергизм**).

Явление синергизма часто используется в медицинской практике, так как позволяет получить желаемый фармакологический эффект при назначении нескольких лекарственных средств в меньших дозах. При этом риск появления нежелательных побочных эффектов уменьшается.

Антагонизм (от греч. *anti* – против, *agon* – борьба) – уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного лекарственного вещества другим при их совместном применении.

Явление antagonизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций лекарственных средств.

Различают следующие виды антиагонизма.

Прямой функциональный антиагонизм развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное (разнонаправленное) действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы и др.). Например, функциональными антиагонистами являются стимуляторы и блокаторы β -адренорецепторов, стимуляторы и блокаторы М-холинорецепторов. Частным случаем прямого антиагонизма является **конкурентный антиагонизм**. Он имеет место в тех случаях, когда лекарственные вещества имеют близкую химическую структуру и между ними происходит конкуренция за связь с рецептором. Так, конкурентным антиагонистом морфина и других наркотических анальгетиков является налоксон.

Некоторые лекарственные средства имеют сходную химическую структуру с метаболитами микробных и опухолевых клеток и вступают с ними в конкурентную борьбу за влияние на одно из звеньев биохимического процесса (синтез белка). Их называют **антиметаболитами**. Замещая один из элементов в цепочке биохимического синтеза, антиметаболиты нарушают размножение микробов, опухолевых клеток. Например, сульфаниламиды являются конкурентными антиагонистами парааминобензойной кислоты в микробной клетке, метотрексат – конкурентным антиагонистом дигидрофолатредуктазы в опухолевых клетках (см. соответствующие разделы).

70 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

Косвенный функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа и при этом их действие реализуется по разным механизмам. Например, косвенными антагонистами в отношении действия на гладкомышечные органы являются ацеклидин (повышает тонус гладкомышечных органов за счет возбуждения М-холинорецепторов) и папаверин (снижает тонус гладкомышечных органов за счет прямого миотропного действия).

Физический антагонизм возникает в результате физического взаимодействия лекарственных веществ – адсорбция одного лекарственного вещества на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы (например, адсорбция лекарственных веществ и токсинов на поверхности активированного угля). Физический антагонизм используют при отравлении токсинами, попавшими в ЖКТ.

Химический антагонизм наступает в результате химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или неактивные комплексы. Антагонисты, действующие подобным образом, называются антидотами. Например, при отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца применяется натрия тиосульфат, в результате химической реакции с которым образуются неядовитые сульфиты. При передозировке или отравлении сердечными гликозидами применяют унитиол, который образует с ними неактивные комплексные соединения. При передозировке гепарина вводят протамина сульфат, катионные группы которого связываются с анионными центрами гепарина, нейтрализуя его антикоагулянтное действие.

При назначении одного или нескольких лекарственных средств нужно убедиться в отсутствии между ними антагонистического действия, что исключает их одновременное применение. Одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов (полиправмазия) может привести к изменению скорости наступления фармакологического эффекта, его выраженности и продолжительности.

Если в результате комбинированного применения лекарственных веществ можно получить более выраженный терапевтический эффект, уменьшить или предупредить отрицательные эффекты, то такое сочетание лекарственных препаратов является рациональным и терапевтически целесообразным. При рациональном сочетании удается уменьшить дозы действующих лекарственных веществ, в результате чего нежелательные побочные эффекты уменьшаются или не проявляются.

Обычно комбинации лекарственных средств составляются с целью получения более выраженного фармакологического эффекта.

Лекарственные средства комбинируют также с целью устранения нежелательных эффектов отдельных компонентов. Например, для предупреждения нейротоксического действия изониазида дополнительно назначают витамин В₆; для предупреждения кандидозов, при лечении антибиотиками широкого спектра действия – нистатин или леворин; для предупреждения гипокалиемии при лечении салуретиками – калия хлорид.

Напротив, если результатом одновременного применения нескольких лекарственных средств будет ослабление, отсутствие, извращение терапевтического эффекта или появление нежелательного отрицательного действия, то такие сочетания лекарственных препаратов называют нерациональными, терапевтически нецелесообразными (несовместимость лекарственных средств).

Взаимодействие лекарственных веществ можно разделить на две группы:

- 1) фармацевтическое взаимодействие;
- 2) фармакологическое взаимодействие.

Фармацевтическое взаимодействие возникает до введения лекарственных средств в организм, т.е. на стадии приготовления, хранения или введения препаратов в одном шприце.

Фармацевтическое взаимодействие, приводящее к невозможности дальнейшего использования препаратов, называется ф а р м а ц е в т и ч е с к о й н е с о в м е - с т и м о с т ю . Причинами такой несовместимости могут быть химическое взаимодействие лекарственных веществ с образованием неактивных или токсических соединений, ухудшение растворимости лекарственных веществ, коагуляция коллоидных систем, расслоение эмульсий, отсыревание и расплавление порошков, адсорбция одного лекарственного вещества на поверхности другого и др. В результате таких явлений образуются осадки, изменяются цвет, запах, консистенция лекарства. Подобные нерациональные рецептурные прописи известны провизорам. Поэтому такие прописи либо не изготавливаются, либо осуществляется их фармацевтическая коррекция, в результате чего больной получает качественно приготовленное лекарство.

Фармакологическое взаимодействие лекарственных веществ происходит после введения их в организм больного. В результате такого взаимодействия могут изменяться фармакологические эффекты препаратов, введенных одновременно.

Различают два вида фармакологического взаимодействия — фармакокинетический и фармакодинамический.

а) **Ф а р м а к о к и н е т и ч е с к и й** вид взаимодействия проявляется на этапах всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ. При этом могут изменяться один или несколько фармакокинетических параметров. В результате фармакокинетического взаимодействия чаще всего изменяется концентрация активной формы лекарственного вещества в крови и тканях, и как следствие этого — конечный фармакологический эффект.

Взаимодействие лекарственных веществ при всасывании из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

При одновременном нахождении нескольких лекарственных веществ в просвете желудка и тонкого кишечника могут изменяться степень и скорость всасывания или оба показателя одновременно. Причины таких изменений разнообразны:

- Изменение pH среды

Большинство лекарственных веществ всасываются из ЖКТ в кровь по механизму простой диффузии. Таким путем всасываются липофильные и неионизированные молекулы лекарственных веществ. Многие лекарственные вещества являются слабыми основаниями или слабыми кислотами и степень их ионизации зависит от pH среды. При изменении pH среды желудка или кишечника можно изменить степень ионизации молекул, а отсюда и их всасывание. Например, антацидные средства, повышая pH желудочного содержимого, замедляют всасывание слабокислых соединений (дигоксина, барбитуратов, ранитидина), ослабляя тем самым их фармакологический эффект.

- Образование трудновсасывающихся комплексов

Лекарственные средства, обладающие адсорбционными свойствами (уголь активированный), анионобменные смолы (колестирамин), ионы Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} образуют со многими лекарственными веществами комплексы, которые трудно всасываются из ЖКТ.

- Изменение перистальтики ЖКТ

Стимуляция перистальтики кишечника под влиянием холиномиметических и антихолинэстеразных средств, слабительных средств и связанное с ними ускорение продвижения содержимого по кишечнику снижают всасывание дигоксина,

72 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

кортикоидов. Блокатор М-холинорецепторов атропин, напротив, замедляет опорожнение желудка и усиливает всасывание дигоксина.

Взаимодействие лекарственных веществ на этапе связывания с белками плазмы крови

Поступив в системное кровообращение, многие лекарственные вещества обратимо связываются с белками плазмы крови. На этом этапе может происходить взаимодействие лекарственных веществ, в основе которого лежит конкурентное вытеснение одного лекарственного вещества другим из комплекса с белком. Так, ацетилсалциловая кислота (аспирин) вытесняет толбутамид из комплекса с белком, в результате чего концентрация свободных молекул толбутамида увеличивается и его гипогликемический эффект усиливается.

Взаимодействие лекарственных веществ в процессе метаболизма

Метаболизм многих лекарственных веществ осуществляется микросомальными ферментами печени. Некоторые лекарственные вещества способны изменять их активность. Индуцируют (повышают) активность ферментов печени фенобарбитал, рифампицин, фенитоин. На их фоне метаболизм некоторых лекарственных веществ (дигоксина, доксициклина, хинидина) повышается, что приводит к их быстрой инактивации и снижению терапевтического эффекта. Ингибируют (уменьшают) активность ферментов печени хлорамфеникол, бутадион, циметидин. В этом случае метаболизм таких веществ, как фенитоин, толбутамид, теофиллин, кофеин снижается, их действие усиливается и могут появиться токсические эффекты. Некоторые лекарственные вещества влияют на активность немикросомальных ферментов. Так, аллопуринол ингибирует фермент ксантинооксидазу, которая участвует в метаболизме меркаптопурина и токсическое действие последнего на систему кроветворения резко возрастает.

Взаимодействие лекарственных веществ в процессе выведения из организма

Основной орган выведения лекарственных веществ и их метаболитов – почки и поэтому pH мочи играет большую роль в экскреции многих лекарственных веществ. Этот показатель регулирует степень ионизации молекул, а ионизация определяет их реабсорбцию, т.е. обратное всасывание в почечных канальцах. При низких значениях pH мочи (в кислой среде) увеличивается выведение слабошелочных веществ (кофеина, морфина, эритромицина), поэтому их действие ослабляется и укорачивается. При значениях pH мочи, соответствующих щелочной среде, ускоряется выведение слабых кислот (барбитуратов, бутадиона, тетрациклина, сульфаниламидов) и их эффекты снижаются.

б) Фармакодинамический вид взаимодействия лекарственных веществ проявляется в процессе реализации их фармакологических эффектов. Чаще всего такое взаимодействие наблюдается при одновременном применении агонистов и антагонистов в отношении соответствующих рецепторов. Например, блокаторы адренорецепторов (фентоламин, пропранолол) снижают или полностью устраняют действие стимуляторов адренорецепторов (норадреналина, изадрина соответственно).

Симпатолитики (резерпин, гуанетидин) ослабляют действие симпатомиметика эфедрина, поскольку оказывают противоположное влияние на выделение норадреналина из окончаний адренергических нервов.

К ослаблению эффектов приводит одновременное применение лекарственных препаратов, действующих противоположным образом на системы организма, на-

пример, угнетающих (снотворные, седативные средства) и стимулирующих (психостимуляторы) ЦНС.

К усилению действия приводит одновременное применение лекарственных препаратов, вызывающих один и тот же эффект.

Имея четкие представления о видах взаимодействия лекарственных средств, провизор может корректировать нежелательные последствия для больного при одновременном приеме двух или нескольких лекарственных препаратов. Для этого есть следующие возможности:

- принимать лекарственные препараты не одновременно, а с интервалами в 30–40–60 мин;
- заменить один из лекарственных препаратов на другой;
- изменить режим дозирования препаратов (изменить дозу и интервалы между введениями);
- отменить один из препаратов (если первые три действия не устраниют негативных последствий взаимодействия одновременно назначеннной комбинации препаратов).

3.4. ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных веществ зависят от времени суток, что связано с периодическими (циклическими) изменениями активности ферментов и других эндогенных биологически активных веществ, а также с другими ритмическими процессами в организме. Изучением ритмических процессов в живой природе и роли фактора времени в биологических процессах занимается хронобиология (от греч. *chronos* – время) – относительно новое направление в биологии, сформировавшееся в 60-е годы прошлого столетия. Одним из разделов хронобиологии является хронофармакология, которая изучает периодические изменения активности лекарственных веществ в зависимости от времени введения и влияние лекарственных веществ на биологические ритмы.

Биологические ритмы – это периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов.

Акрофаза – время, когда исследуемая функция или процесс достигает своих максимальных значений; батифаза – время, когда исследуемая функция или процесс достигает своих минимальных значений; амплитуда – степень отклонения исследуемого показателя в обе стороны от средней; мезор (от лат. *mesos* – средний, и первой буквы слова *rhyth*) – это среднесуточный уровень ритма, т.е. среднее значение исследуемого показателя в течение суток (рис. 3.2).

Периоды биологических ритмов приурочены к определенному времени, например, циркадианные (околосуточные, от лат. *circa* – около, *dies* – день) – с периодом 20–28 ч; околовасовые – с периодом от 3 до 20 ч; инфрадианые – с периодом 28–96 ч; оклонедельные – 4–10 сут; окломесячные – 25–35 сут и т.д.

Наиболее изучены циркадианные ритмы биологических процессов организма человека (табл. 3.1).

В хронофармакологии приняты следующие термины: хронофармакокинетика (хронокинетика), хронестезия и хронергия.

Хронофармакокинетика включает ритмические изменения всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ.

Хронестезия – это ритмические изменения чувствительности и реактивности организма к лекарственному веществу в течение суток.

74 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Показатели функции клетки,
органа, физиологической
системы, целого организма

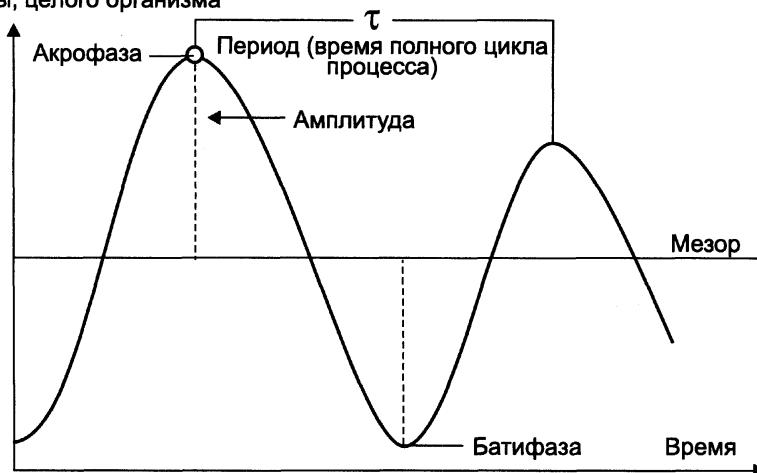


Рис. 3.2. Основные характеристики колебаний биологических ритмов.

Таблица 3.1. Циркадианная система здорового человека (по Ф. Халбергру)

Показатели	Акрофаза (время максимальных значений, ч)
Температура (t)	16–18
Пульс (pls)	15–16
Частота дыхания	13–15
АД (sistолическое)	15–18
Эритроциты крови	11–12
Лейкоциты	21–23
Т-лимфоциты	0–1
В-лимфоциты	4–5
Гормоны плазмы крови:	
Кортизол	8–11
17-гидроксикортикостерон	8–11
цАМФ	8–11
Ренин	18
Тестостерон	8–9
Тироксин	14–15
Общий белок крови	17–9
Фибриноген	18
Билирубин	10
Трансаминаза	8–9
Холестерин	18
Азот мочевины	22–23

Хронергия – совокупное влияние хронокинетики и хронестезии на величину фармакологического эффекта лекарственного вещества. Эффект от применения одной и той же дозы вещества проявляется неодинаково в разное время суток, его сила и продолжительность в одни часы будет больше, а в другие часы

суток значительно снижена. Так, нитроглицерин более эффективно устраниет приступ стенокардии утром, чем во второй половине дня. Глюкокортикоиды наиболее активны в 8 ч утра, а морфин в 16 ч.

Для некоторых лекарственных веществ известны изменения фармакокинетических параметров (всасывания, биотрансформации, выведения) в зависимости от времени суток. Так, противогрибковый препарат гризофульвин лучше всасывается примерно в 12 ч дня, амфетамин в больших количествах экскретируется почками ранним утром.

Данные об изменении концентрации некоторых лекарственных веществ в течение суток приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Хронофармакокинетика (A. Reinberg, M. Smolensky)

Препарат	Время введения, ч	Показатели исследования	Суточные изменения фармакокинетических параметров
Ацетилсалicyловая кислота (1,5 г однократно)	6 10 18 20	Концентрация в плазме крови	Пик концентрации и площадь под фармакокинетической кривой наибольшие в 6 ч утра, наименьшие – в 23 ч
Индометацин (100 мг однократно)	7; 11 15; 19	Концентрация в плазме крови	Высокий пик концентрации в 8 ч, самое быстрое исчезновение лекарственного вещества в 19 ч
Теофиллин (4 мг/кг многократно)	7 13 19	Концентрация в плазме крови и в слюне	Высокий пик концентрации в 7 ч
Пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан – 80 мг однократно)	2 8 14 20	Концентрация в плазме крови	Пик концентраций и площадь под фармакокинетической кривой меньше после введения препарата в 14 ч по сравнению с 8, 20 и 2 ч ночи
Эритромицин (250 мг × 4)	2 8; 14 20	Концентрация в плазме крови	Пик концентрации наибольший ~ в 11 ч 30 мин, S_{max} – в 12 ч
Цисплатин (60 мг/м ² в/в)	6 18	Экскреция с мочой и креатиномочи	Пик концентрации и площадь под фармакокинетической кривой наибольшие в 6 ч, нефротоксичность минимальна в 18 ч

Хронофармакологический подход к назначению лекарственных средств имеет значение для рационального дозирования лекарственных препаратов в зависимости от времени их приема. При традиционной терапии назначают установленные дозы (например – по 1 таблетке 3 раза в день), а при хронотерапии используют динамические дозы с учетом циркадианных колебаний чувствительности и реактивности организма и ритма фармакокинетических процессов.

Цель хронотерапии – достижение максимального лечебного эффекта при наименьших затратах лекарственного вещества и, следовательно, уменьшении побочных эффектов.

На основе экспериментальных и клинических исследований, выполненных на кафедре фармакологии фармацевтического факультета ММА им. И.М. Сеченова и ВМА им. С.М. Кирова были выявлены хронофармакологические особенности в действии ряда лекарственных веществ. Так, наибольшая чувствительность к дей-

76 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

ствию внутривенно введенного стрихнина проявлялась в 16 ч, наибольшая устойчивость – в 10 ч утра.

Установлена также роль сезонных факторов в действии некоторых лекарственных препаратов. Адаптогенное действие фитоадаптогенов: женьшения, биоженьшения, элеутерококка, родиолы розовой, аралии, в разные сезоны года (январь–март, май и июль) в экспериментах на животных и у больных с хирургической и неврологической патологией наиболее выражено в период январь–март, а в летнее время их адаптогенное действие значительно снижается. Кроме того, в весенне-летний период антигипоксический эффект женьшения и элеутерококка отсутствует в широком диапазоне исследованных доз.

Глава 4.

ПОНЯТИЕ О ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКЕ И ФАРМАКОТЕРАПИИ. ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Фармакопрофилактика – предупреждение заболеваний с помощью лекарственных средств. С профилактической целью применяют антисептические и дезинфицирующие лекарственные средства (для предупреждения распространения инфекционных заболеваний), витаминные препараты (для профилактики гиповитаминозов), препараты йода (для профилактики эндемического зоба) и др.

Фармакотерапия (лекарственная терапия) – лечение заболеваний с помощью лекарственных средств. Для будущих провизоров фармакотерапия соответствует учебной дисциплине «клиническая фармакология» и является следующей после общей и частной фармакологии ступенью в освоении науки о взаимодействии лекарственных средств с живыми организмами.

Использование лекарственных средств для предупреждения и лечения болезней основывается на знаниях: причин и условий возникновения болезней; механизмов развития болезней; внешних проявлений болезней.

Различают следующие виды лекарственной терапии.

Этиотропная (каузальная) терапия (от греч. *aethia* – причина, *tropos* – направление и от лат. *causa* – причина) направлена на устранение или ограничение причины заболевания. Лекарственные средства, устраниющие причину заболевания, называются этиотропными. К ним относятся химиотерапевтические средства, подавляющие жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, которые являются причиной инфекционных заболеваний, антидоты, связывающие токсические вещества, которые являются причиной отравлений.

Патогенетическая терапия (от греч. *pathos* – болезнь, *genesis* – происхождение) направлена на ограничение или устранение механизмов развития заболевания. Лекарственные средства, применяемые с этой целью, называются патогенетическими. Так, противогистаминные средства устраняют действие гистамина, выделяющегося при аллергической реакции, но они не прекращают контакта организма с аллергеном и не устраняют причины развития аллергической реакции. Сердечные гликозиды повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности, но не устраняют причин, вызвавших ее.

Заместительная терапия направлена на восполнение недостатка эндогенных веществ в организме. С этой целью применяют хлористоводородную

кислоту и ферментные препараты при недостаточной функции пищеварительных желез, гормональные препараты при гипофункции эндокринных желез, витаминные препараты при гиповитаминозах. Препараты заместительной терапии не устраниют причину заболевания, но уменьшают или устраняют проявления дефицита того или иного вещества, необходимого для жизнедеятельности организма. Как правило, такие препараты применяют длительно.

Симптоматическая терапия направлена на ограничение или устранение отдельных нежелательных проявлений (симптомов) заболевания. Применяемые с этой целью лекарственные средства называются **симптоматиками**. Эти препараты не оказывают влияния на причину и механизмы развития заболевания. Например, болеутоляющие и жаропонижающие средства уменьшают боль и повышенную температуру тела, которые являются симптомами разных, в том числе инфекционных заболеваний.

Глава 5.

ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Лекарственные вещества используют для получения определенного лечебного эффекта. Такой эффект является целью применения лекарственного препарата и называется **основным** (главным). Основной эффект может быть профилактическим или лечебным. Например: антибиотики могут предупреждать инфекционные осложнения после хирургической операции; анальгетики назначают для устранения боли и т.д.

Эффекты лекарственного вещества при его применении в терапевтической дозе, не являющиеся основными, т.е. выходящие за рамки цели, ради которой оно назначалось, называются **побочными**.

Побочные эффекты сопровождают применение практически всех известных лекарственных веществ. Побочные эффекты в большинстве случаев являются известными и ожидаемыми, они в основном исчезают после прекращения приема, а также снижения дозы или скорости введения, однако в ряде случаев могут вызывать существенные осложнения, приводя к развитию **«лекарственной болезни»**. Точное соблюдение предписаний врача и требований инструкции к препарату во многих случаях позволяют избежать выраженных проявлений побочного действия.

Осложнения лекарственной терапии могут развиться через несколько секунд и минут (особенно при внутривенном и ингаляционном введении лекарственных веществ), через несколько часов (при приеме препаратов внутрь) и даже через несколько дней и месяцев. Они могут быть кратковременными (несколько минут и часов), средней продолжительности (несколько дней) и длительными (несколько недель, месяцев, лет). Степень тяжести осложнений может колебаться от кратковременного дискомфорта до серьезных нарушений функции органов, заканчивающихся летальным исходом.

При выявлении опасных для жизни побочных эффектов, не указанных в аннотации на препарат, повлекших временную нетрудоспособность или госпитализацию пациента, а также любых побочных эффектов, связанных с приемом нового лекарственного средства (при его клинических испытаниях), провизор обязан оказать неотложную доврачебную помощь, заполнить «Карту-извещение

78 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

регистрации побочных реакций» установленной формы и известить руководство аптечного учреждения и лечащего врача; в иных случаях достаточно рекомендовать обратиться к врачу.

Лекарственные средства, назначаемые женщинам во время беременности, могут оказывать отрицательное влияние на развитие эмбриона или плода.

Эмбриотокическое действие (от греч. *embryon* – зародыш) лекарственных средств развивается в первые 12 нед беременности. На ранних стадиях беременности (1–3 нед) оно является следствием действия лекарственных веществ на зиготу и бластоцит, находящиеся в просвете фаллопиевых труб и матки (до имплантации), а также на процесс имплантации зародыша в матку. В результате этого развитие эмбриона нарушается. Эмбриотокическое действие могут оказывать гормоны (эстрогены, гестагены, ДОКСА), антиметаболиты (меркаптопурин, фторурацил), антимитотические средства (колхицин и др.).

Тератогенное действие (от греч. *teras* – урод) развивается в период с 4-й по 8-ю неделю беременности. В это время происходит формирование скелета и закладка внутренних органов. На этой стадии беременности органы и ткани наиболее чувствительны к действию повреждающих факторов. Поэтому применение лекарственных веществ может привести к аномалиям развития скелета и внутренних органов.

Примером тератогенного действия лекарственных веществ может служить так называемая «талидомидная катастрофа» – возникновение врожденных уродств у новорожденных в Западной Европе, Америке и Австралии, обусловленная приемом женщинами в ранние сроки беременности снотворного препарата талидомида. При его приеме чаще всего возникали аномалии развития конечностей – фокомелия (от греч. *phoke* – тюлень, *melos* – конечность). Верхние и нижние конечности ребенка имели форму ласт. Известно, что тератогенное действие могут оказывать противоопухолевые средства – антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), пероральные контрацептивы (их прием следует прекратить за несколько месяцев до планируемой беременности), спирт этиловый (принимаемый на фоне зачатия женщиной).

Фетотокическое действие (от греч. *fetus* – плод) является следствием влияния лекарственных веществ на плод в период, когда у него уже сформировались внутренние органы и физиологические системы. Например, антикоагулянты могут снижать свертывающую активность крови и провоцировать кровотечения у новорожденного, производные сульфонилмочевины – гипогликемию; алкоголь, наркотики, снотворные и транквилизаторы – угнетение ЦНС.

Поскольку лекарственные средства способны вызывать гибель эмбриона и аномалии развития плода, применение их беременными женщинами должно находиться под строгим контролем.

Мутагенное действие (от лат. *mutatio* – изменение и греч. *genos* – род) – это способность лекарственных веществ вызывать изменение генетического аппарата в женских и мужских половых клетках на стадии их формирования и в клетках эмбриона.

Канцерогенное действие (от лат. *cancer* – рак) – способность лекарственных веществ вызывать развитие злокачественных новообразований.

При создании лекарственных препаратов и внедрении их в медицинскую практику эмбриотокическое, тератогенное, фетотокическое, мутагенное и канцерогенное действия у них должны быть исключены.

Дисбактериоз – нарушение естественного состава микрофлоры слизистых оболочек (ЖКТ, полости рта, влагалища и др.). Это состояние развивается в результате гибели полезной микрофлоры под влиянием некоторых противомикробных средств, в основном антибиотиков широкого спектра действия. На фоне угнетения полезной микрофлоры и иммунитета размножаются грибы рода кандида. Для профилактики и лечения кандидозов одновременно с антибиотиками применяют противогрибковые средства (нистатин), а также используют микробиологические препараты, содержащие лиофилизированные бифидум- и лактобактерии (бифидумбактерин и др.).

Аллергические реакции (от греч. *allos* – другой, *ergon* – действие). В основе этой группы осложнений лежат иммунные механизмы. Лекарственные вещества в этом случае играют роль антигенов (аллергенов). Аллергические реакции не зависят от дозы вводимого вещества и разнообразны по своему характеру и тяжести: от легких кожных проявлений до анафилактического шока.

Способность лекарственного вещества вызывать аллергические осложнения зависит от так называемого индекса сенсибилизации. Например, фенилэтилгидантоин вызывает аллергию почти всегда – его индекс сенсибилизации составляет 80–90% (у пенициллина – 0,3–3%).

Выделяют 4 типа аллергических реакций (по классификации Джелла–Кумбса):

Тип 1. Немедленный тип аллергической реакции (анафилаксия) развивается в пределах нескольких часов после введения в сенсибилизованный организм разрешающей дозы лекарственного вещества, которая может быть очень маленькой. Ведущую роль в развитии этого типа реакций играют IgE-антитела, которые связываются с антигенами на поверхности тучных клеток, вызывая их дегрануляции и выделение гистамина. Проявляется это зудящими сыпями на коже (крапивницей), отеками, насморком, слезотечением, а в тяжелых случаях бронхоспазмом, отеком горлани, анафилактическим шоком.

Такой тип реакции возможен при применении пенициллинов, сульфаниламидов и др.

Тип 2. Цитолитический тип реакций. При таком типе реакции IgG- и IgM-антитела, активируя систему комплемента, взаимодействуют с антигеном на поверхности форменных элементов крови и вызывают их лизис. Например, метилдофа может вызывать гемолитическую анемию, хинидин – тромбоцитопеническую пурпурну, метамизол (анальгин) – агранулоцитоз.

Тип 3. Иммунокомплексный тип реакций. В этом случае IgE-антитела образуют комплексы с антигеном и комплементом, которые взаимодействуют с эндотелием сосудов и повреждают его. В результате этого развивается сывороточная болезнь, которая проявляется крапивницей, артритом, артралгией, лимфаденопатией, лихорадкой, зудом. Сывороточную болезнь могут вызывать пенициллины, сульфаниламиды.

Тип 4. Замедленный тип аллергической реакции. Проявляется в виде контактного дерматита при нанесении лекарственного вещества на кожу. В этот тип реакций вовлечены клеточные механизмы иммунитета, включающие сенсибилизированные Т-лимфоциты и макрофаги.

Токсическое действие лекарственных веществ развивается, как правило, при поступлении в организм токсических доз вещества (при передозировке). При абсолютной передозировке (введение лекарственного вещества с абсолютным превышением разовых, суточных и курсовых доз) в крови и тканях создаются чрез-

80 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Общая фармакология

мерно высокие его концентрации. Токсическое действие наблюдается также в результате относительной передозировки лекарственных веществ, возникающей при назначении средних терапевтических доз больным, у которых снижена дезинтоксикационная функция печени или выделительная функция почек, при длительном лечении веществами, способными к кумуляции. В этих случаях лекарственное вещество может оказывать токсическое действие на определенные органы или физиологические системы, например, на жизненно важные центры продолговатого мозга (остановка дыхания при действии опиатов); на сердце – нарушение проведения возбуждения по проводящей системе сердца (при действии сердечных гликозидов); на печень – нарушение функции и некроз (при применении ацетаминофена); на систему кроветворения – лейкопения, агранулоцитоз (при применении метамизола).

ЧАСТЬ II.

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В этом разделе рассматриваются лекарственные средства, которые оказывают действие на нервную регуляцию функций организма. Выделяют средства, которые преимущественно действуют на периферическую нервную систему, и средства с преимущественным действием на центральную нервную систему (головной и спинной мозг).

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Периферическая нервная система включает афферентную иннервацию (нервные волокна, по которым возбуждение от органов и тканей поступает в ЦНС) и эфферентную иннервацию (нервные волокна которой проводят возбуждение от ЦНС к органам и тканям).

A. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Афферентная иннервация представлена чувствительными нервными окончаниями (окончаниями чувствительных нервных волокон) и чувствительными нервыми волокнами.

Чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) находятся в тканях и органах и способны воспринимать раздражения, в ответ на которые происходит генерация импульсов, распространяющихся по чувствительным нервным волокнам в центральную нервную систему. К чувствительным рецептам относятся болевые (ноцицептивные), температурные, тактильные (рецепторы осязания), обонятельные, вкусовые и некоторые другие рецепторы.

Глава 6.

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Лекарственные вещества, угнетающие афферентную иннервацию, могут понижать чувствительность окончаний афферентных нервных волокон, и/или угнетать проведение возбуждения по чувствительным нервным волокнам (местно-анестезиирующие средства). Кроме того, используются вещества, которые препятствуют воздействию раздражающих факторов (в том числе раздражающих веществ) на чувствительные нервные окончания (вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства).

6.1. МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ)

Местноанестезиирующие средства (от греч. *anesthesia* – боль, ощущение, и *an* – приставка отрицания) понижают чувствительность окончаний афферентных нервных волокон, и/или угнетают проведение возбуждения по нервным волокнам. При этом они прежде всего нарушают проведение возбуждения по чувствительным нервным волокнам, но могут угнетать проведение импульсов и по двигательным волокнам. Местные анестетики в первую очередь устраниют болевую чувствительность, затем температурную и другие виды чувствительности (в последнюю очередь устраняется тактильная чувствительность). В связи с преимущественным угнетающим действием местных анестетиков на болевые рецепторы и чувствительные нервные волокна их применяют для местного обезболивания (местной анестезии).

Механизм действия местных анестетиков связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов клеточных мембран чувствительных нервных волокон. Местные анестетики (слабые основания) в неионизированной форме проникают через клеточную мембрану внутрь аксона и там ионизируются. Ионизированные молекулы вещества взаимодействуют со специфическими местами связывания на натриевых каналах с внутренней стороны мембранны и, блокируя натриевые каналы, препятствуют входу Na^+ в клетку и деполяризации мембранны. В результате нарушается генерация потенциала действия и распространение импульсов по нервному волокну. Действие местных анестетиков обратимо (после инактивации вещества функция чувствительных нервных окончаний и нервных волокон полностью восстанавливается).

Поскольку местные анестетики являются слабыми основаниями, степень их проникновения через мембрану зависит от рН среды (чем ниже значение рН, тем большая часть вещества находится в ионизированной форме и не проникает внутрь аксона). Поэтому эффективность местных анестетиков снижается в кислой среде (в среде с низкими значениями рН), в частности, при воспалении тканей.

Большинство местных анестетиков имеет в основе ароматическую структуру (липофильный фрагмент), соединенную посредством эфирных или амидных связей (промежуточная цепочка) с аминогруппой (гидрофильный фрагмент). Для проявления местноанестезирующего действия необходимо оптимальное соотношение между липофильным и гидрофильным фрагментами молекулы. Характер промежуточной алифатической цепочки имеет значение для продолжительности действия вещества. Поскольку эфирные связи легче гидролизуются, сложные эфиры (прокаин) оказывают более короткое действие, чем амиды (лидокаин).

В зависимости от способа применения местных анестетиков, различают следующие основные виды местной анестезии.

Поверхностная (терминальная) анестезия. При нанесении на поверхность слизистой оболочки вещество блокирует чувствительные нервные окончания (терминали), расположенные в слизистой оболочке, в результате чего она теряет чувствительность. Такое же действие местные анестетики могут оказывать при нанесении на раневую, язвенную поверхности. Для терминальной анестезии используются такие вещества, которые легко проникают через эпителий слизистых оболочек и, следовательно, достигают чувствительных нервных окончаний. При терминальной анестезии сначала утрачивается болевая чувствительность, а затем ощущение холода, тепла и, наконец, тактильная чувствительность.

Терминальную анестезию применяют в глазной практике для обезболивания конъюнктивы и роговицы глаза при диагностических или оперативных вмешательствах, в отоларингологии – при операциях в полости носа, в зеве, гортани, а также при интубации трахеи, бронхоскопии, цистоскопии и т.д. К этому методу анестезии прибегают также для устранения болей при ожогах, язвенной болезни желудка.

Местные анестетики могут частично всасываться со слизистых оболочек и оказывать резорбтивное токсическое действие. Для уменьшения всасывания веществ в кровь, а, следовательно, для уменьшения опасности возникновения резорбтивных эффектов, а также для продления местноанестезирующего действия в растворы местных анестетиков добавляют сосудосуживающие вещества (адреналин).

Проводниковая анестезия. При введении местного анестетика в ткань, окружающую нерв, в составе которого находятся чувствительные нервные волокна, возникает блок проведения возбуждения по чувствительным нервным волокнам. В результате происходит потеря чувствительности (в первую очередь болевой) в области, иннервируемой этими нервными волокнами. При воздействии на сшанный нерв блокируется проведение импульсов сначала по чувствительным, а затем и по двигательным волокнам нерва. Двигательные волокна имеют больший диаметр, поэтому местные анестетики диффундируют внутрь волокна этих нервов медленнее, таким образом, двигательные волокна оказываются более устойчивыми к воздействию местноанестезирующих веществ. Проводниковую анестезию используют для обезболивания при хирургических операциях, в том числе в зубоврачебной практике.

Чем ближе к центральной нервной системе находится место введения местного анестетика, тем шире область анестезии. Максимальная область анестезии получается при воздействии местноанестезирующего вещества на корешки спинного мозга. Разновидностями проводниковой анестезии, при которой вещество воздействует на передние и задние корешки спинного мозга, является **эпидуральная (перидуральная) анестезия и спинномозговая анестезия**.

При эпидуральной анестезии местный анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга. Спинномозговую анестезию осуществляют путем введения раствора местноанестезирующего вещества в спинномозговую жидкость на уровне поясничного отдела спинного мозга. При этом происходит блокада проведения импульсов по чувствительным волокнам, поступающим в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга, что приводит к развитию анестезии нижних конечностей и нижней части туловища (в том числе и внутренних органов). Спинномозговую анестезию используют для обезболивания при хирургических операциях (обычно на органах малого таза и нижних конечностях).

Инфильтрационная анестезия – широко распространенный метод местной анестезии, которую получают путем послойного пропитывания тканей в области

84 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

операции раствором местноанестезирующего вещества. При этом вещество действует и на чувствительные нервные окончания и на чувствительные нервные волокна, которые находятся в инфильтрируемых тканях. Для инфильтрационной анестезии используют растворы местных анестетиков низкой концентрации (0,25–0,5%) в больших количествах (200–500 мл), которые вводят в ткани (кожу, подкожную клетчатку, мышцы, ткани внутренних органов) под давлением.

Инфильтрационную анестезию используют при операциях на внутренних органах и многих других видах хирургических вмешательств. Растворяют анестетики в гипотоническом (0,6%) или изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида.

Поскольку местные анестетики при их введении в ткани могут всасываться в кровь и попадать в системный кровоток, при проведении проводниковой и инфильтрационной анестезии должны использоваться малотоксичные вещества. Для уменьшения резорбтивного действия и удлинения эффекта местных анестетиков в их растворы добавляют сосудосуживающие вещества (например, адреналин).

Для проводниковой, спинномозговой и инфильтрационной анестезии используют только стерильные растворы местных анестетиков. Поэтому для этих видов обезболивания пригодны только такие местноанестезирующие вещества, которые достаточно хорошо растворимы в воде и не разрушаются при стерилизации. Для повышения растворимости и стабильности местные анестетики выпускаются в виде солей (гидрохлоридов).

В настоящее время в медицинской практике используется множество местноанестезирующих веществ с различной степенью активности и разной продолжительностью действия. По применению в клинической практике местные анестетики подразделяют на:

1) средства, применяемые только для поверхностной анестезии: кокаин, тетракайн (Дикаин), бензокайн (Аnestезин), бумекайн (Пиромекайн);

2) средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: прокайн (Новокайн), тримекайн, бупивакайн (Маркаин), мепивакайн (Изокайн), артикаин (Ультракайн);

3) средства, применяемые для всех видов анестезии: лидокаин (Ксикин).

По химическому строению местноанестезирующие вещества можно разделить на две группы:

Сложные эфиры: кокаин, тетракайн, бензокайн, прокайн.

Замещенные амиды кислот: лидокаин, тримекайн, бупивакайн, мепивакайн, бумекайн, артикаин.

Амиды не гидролизуются под влиянием эстераз плазмы крови и тканей, поэтому вещества этой группы оказывают более продолжительное местноанестезирующее действие, чем сложные эфиры.

Средства, применяемые только для поверхностной анестезии

Только для поверхностной анестезии применяют вещества, которые обладают довольно высокой токсичностью, вследствие чего их нельзя применять при других видах анестезии (кокаин, тетракайн), а также вещества, плохо растворимые в воде (бензокайн).

Кокаин – алкалоид кустарника *Erythroxylon coca*, произрастающего в Южной Америке. По химической структуре он является сложным эфиром бензойной кислоты и метилэкгонина. Препарат получают из растительного сырья, а также полусинтетическим путем из экгонина, используют в виде гидрохлорида. Кокаин

обладает высокой местноанестезирующей активностью. Однако он быстро всасывается со слизистых оболочек и оказывает резорбтивное действие. Побочные и токсические эффекты, которые при этом возникают, ограничивают применение препарата. Растворы кокаина иногда применяют для поверхностной анестезии в глазной практике (закапывают в полость конъюнктивы). Анестезия продолжается около 1 ч. Кокаин обладает сосудосуживающим действием (суживает сосуды склеры), расширяет зрачки. Внутриглазное давление обычно снижается, но у некоторых людей возникает его резкое повышение. При длительном применении кокаин может вызвать изъязвление эпителия роговицы.

После всасывания в кровь кокаин оказывает стимулирующее действие на ЦНС. Вначале он вызывает эйфорию, уменьшает ощущение утомления и чувство голода, вызывает психомоторное возбуждение, состояние беспокойства. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры, рвотный центр, может вызвать судороги. В достаточно высоких дозах кокаин вызывает угнетение ЦНС и остановку дыхания (вследствие угнетения дыхательного центра).

Кокаин вызывает тахикардию и суживает сосуды, в результате повышается артериальное давление. Это действие кокаина связано как со стимулирующим влиянием на сосудодвигательный центр, так и с усилением эффектов возбуждения адренергической иннервации.

При отравлении кокаином проводят мероприятия по его удалению со слизистых оболочек (смывают изотоническим раствором натрия хлорида), из желудка (промывают 0,05–0,1% раствором калия перманганата, назначают адсорбирующие средства и солевые слабительные). При введении препарата в ткани для уменьшения всасывания накладывают жгут проксимальнее от места введения. Для купирования возбуждения внутривенно вводят диазепам. При необходимости применяют искусственное дыхание.

Вследствие того, что кокаин вызывает состояние эйфории (повышение настроения, усиление положительных и устранение неприятных эмоций), повышает работоспособность, снимает ощущение усталости, при его хроническом применении (в основном это вдыхание через нос порошка кокайна, жевание листьев кока, иногда внутривенное введение) развивается лекарственная зависимость — коканизм. При этом резкое прекращение приема кокайна сопровождается состоянием усталости, неприятными ощущениями, тягостным психическим состоянием, что определяется как возникновение психической зависимости.

Тетракайн (Дикаин) представляет собой 2-диметиламиноэтиловый эфир пара-бутил-аминобензойной кислоты, применяется в виде гидрохlorида. Легко растворим в воде, спирте.

Эффективное местноанестезирующее средство, значительно превосходящее по активности кокаин (примерно в 10 раз), он также превосходит кокаин по токсичности (в 2–5 раз), поэтому имеет ограниченное применение; используется для поверхностной анестезии. Относится к списку А.

Применяют тетракайн в глазной практике в виде 0,1% раствора при измерении внутриглазного давления, в виде 0,25–1% или 2% раствора при удалении иноидных тел и оперативных вмешательствах. Через 1–2 мин развивается выраженная анестезия. Тетракайн в отличие от кокаина не влияет на внутриглазное давление, не расширяет зрачки. Растворы, содержащие свыше 2% тетракайна, могут вызвать повреждение эпителия роговицы и значительное расширение сосудов конъюнктивы. Обычно для анестезии при глазных хирургических вмешательствах достаточно применения 0,5% раствора. При необходимости длительной анестезии используют глазные пленки с тетракайном (0,75 мг), изготовленные

86 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

на основе биорасторимого полимера. Для анестезии слизистых оболочек носа и носоглотки используют 1–2% растворы тетракаина.

Поскольку тетракайн легко всасывается через слизистые оболочки, он может вызвать резорбтивные токсические эффекты, которые проявляются возбуждением ЦНС, сменяющимся его угнетением. При тяжелых отравлениях наступает смерть от паралича дыхательного центра. Для уменьшения всасывания тетракаина к его растворам добавляют адреналин, что, кроме того, приводит к удлинению и усилению местноанестезирующего эффекта.

Бумекайн (Пиромекаин) близок по химической структуре к тримекаину, применяется для поверхностной анестезии в стоматологии в виде 0,5–2% растворов и 5% мази.

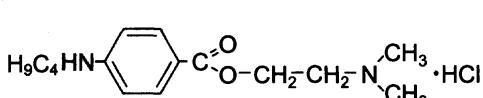
Бензокайн (Аnestезин) представляет собой этиловый эфир *пара*-амино-бензойной кислоты; белый кристаллический порошок без запаха, слабо-горького вкуса; вызывает на языке чувство онемения. В отличие от других местных анестетиков мало растворим в воде, хорошо растворим в спирте, жирных маслах.

В связи с малой растворимостью в воде препарат применяют для поверхностной анестезии в составе мазей, паст, присыпок при крапивнице, заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, а также для обезболивания раневой и язвенной поверхности. Используют также готовые лекарственные препараты «Меновазин» и «Ампровизоль». Аэрозоль «Ампровизоль» содержит анестезин, ментол, раствор эргокальциферола (витамин D₂) в спирте, глицерин, прополис и этиловый спирт. Применяют для местного обезболивания при солнечных и термических ожогах I и II степени. Для анестезии слизистых оболочек применяют 5–20% масляные растворы бензокайна.

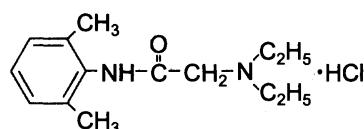
Кроме того, бензокайн применяют в ректальных суппозиториях, при заболеваниях прямой кишки (трещины, зуд, геморрой), входит в состав комбинированных свечей («Анестезол»).

Внутрь принимают в порошках, таблетках и слизистых микстурах для обезболивания слизистых оболочек при спазмах и болях в желудке, повышенной чувствительности пищевода, при рвоте, морской и воздушной болезни. Входит в состав комбинированных таблеток «Белластезин».

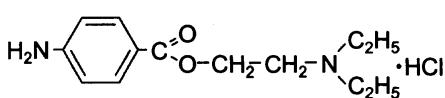
Химические структуры некоторых местноанестезирующих средств



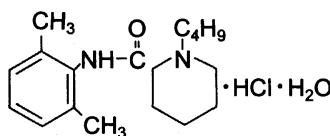
Тетракaina гидрохлорид



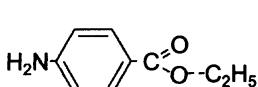
Лидокаина гидрохлорид



Прокaina гидрохлорид

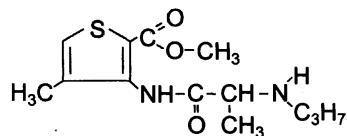


Бупивакаина гидрохлорид



Бензокайн

Сложные эфиры



Артикаин

Замещенные амиды кислот

Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии

Прокайн (Новокаин) представляет собой β -диэтиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты, выпускается в виде гидрохлорида, хорошо растворим в воде (1:1) и спирте (1:8). При введении в ткани прокайн вызывает выраженную анестезию продолжительностью 30–60 мин. Обладает относительно низкой токсичностью.

Прокайн используется для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25–0,5% растворы; для анестезии по методу А.В. Вишневского (тугая ползучая инфильтрация) – 0,125–0,25% растворы; для проводниковой анестезии – 1–2% растворы. Иногда прокайн используют для спинномозговой анестезии (5% раствор). Поскольку прокайн плохо проникает через слизистые оболочки, для поверхностной анестезии его можно применять только в достаточно высоких концентрациях – в виде 10% раствора.

В организме прокайн относительно быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови и эстеразами тканей с образованием пара-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола. Пара-аминобензойная кислота по химическому строению близка к сульфаниламидам и является их конкурентным антагонистом. Поэтому при одновременном применении прокaina с сульфаниламидами антимикробное действие сульфаниламидов ослабляется. Диэтиламиноэтанол обладает умеренным сосудорасширяющим свойством. Это может способствовать всасыванию прокaina в кровь. Для предупреждения всасывания к растворам прокaina добавляют 0,1% раствор адреналина. При этом не только снижается возможность резорбтивного действия прокaina, но усиливается и удлиняется его местноанестезирующее действие.

При всасывании в кровь прокайн оказывает преимущественно угнетающее действие на нервную систему: угнетает висцеральные рефлексы и некоторые постсинаптические спинальные рефлексы, уменьшает выделение ацетилхолина из преганглионарных волокон (блокирует вегетативные ганглии) и окончаний двигательных волокон (в больших дозах нарушает нервно-мышечную передачу), уменьшает спазм гладких мышц, оказывает гипотензивное действие и кратковременное антиаритмическое действие (понижает автоматизм и возбудимость кардиомиоцитов, увеличивает эффективный рефрактерный период).

Тримекайн по химической структуре близок к лидокаину (относится к замещенным амидам), используется в виде гидрохлорида. Тримекайн в 2–3 раза активнее прокaina и действует более продолжительно (2–4 ч). По токсичности он также превышает прокайн. Применяют в основном для инфильтрационной (0,125–0,5% растворы) и проводниковой (1–2% растворы) анестезии. Для спинномозговой анестезии используют более высокие концентрации (5% раствор). При поверхностной анестезии он уступает многим местным анестетикам (эффективен только при применении 2–5% растворов).

При резорбтивном действии тримекайн оказывает угнетающее влияние на ЦНС. Вызывает седативный и снотворный эффекты. При интоксикации возможны клонические судороги. Для уменьшения резорбтивных токсических эффектов и удлинения местноанестезирующего действия в растворы тримекайна добавляют адреналин.

Бупивакайн по химической структуре близок к лидокаину (относится к замещенным амидам), используется в виде гидрохлорида.

88 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

Является одним из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Применяется для инфильтрационной анестезии (0,25%), проводниковой (0,25–0,5%), эпидуральной (0,75%), спинномозговой (0,25–0,5%) анестезии; ретробульбарной блокады (0,75%). В акушерской и гинекологической практике допускается использование только 0,25–0,5% растворов. Препарат обеспечивает выраженную и длительную (от 3 до 10 ч и более) анестезию. При интоксикации возможны судороги, угнетение сердечной деятельности (вплоть до остановки сердца).

Мепивакайн представляет собой метильный аналог бупивакaina.

Применяется (в виде 1–3% растворов). Действует быстро и относительно длительно (около 3 ч).

Артикаин (Ультракаин) – метиловый эфир 4-метил-3-[2-(пропиламино)пропионамидо]-2-тиофенкарбоновой кислоты, используется в виде гидрохлорида.

Оказывает быстрое и относительно длительное (1–3 ч) местноанестезирующее действие при инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии. Применяемый в акушерской практике артикаин (2% раствор) считается препаратом выбора, так как в значительно меньшей степени, чем другие местноанестезиирующие средства, проникает через плацентарный барьер, вследствие чего не оказывает вредного влияния на плод. Применяется артикаин в стоматологической практике (вызывает анестезию даже при воспалительных заболеваниях полости рта).

При использовании артикаина возможны побочные и токсические эффекты: головная боль, помутнение в глазах, дипlopия, подергивания мышц; тошнота, рвота, в редких случаях – нарушение сознания (вплоть до полной его потери). Возможны также аллергические реакции – отек и покраснение кожи в месте инъекции, англоневротический отек и др. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к самому артикаину и содержащемуся в его готовых лекарственных формах консерванту, при выраженных нарушениях ритма сердца, закрытоугольной глаукоме. Препарат не следует вводить внутривенно.

Для снижения резорбтивных токсических эффектов и удлинения действия артикаина в растворы анестетика добавляют адреналин.

Средства, применяемые для всех видов анестезии

Лидокаин (Ксикаин) – 2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидид, или α -диэтиламино-2,6-диметилацетанилид моногидрат, выпускается в виде гидрохлорида, хорошо растворим в воде, растворим в спирте.

Лидокаин является замещенным амидом, поэтому медленнее метаболизируется в организме и действует более продолжительно, чем прокайн.

Лидокаин – эффективное местноанестезирующее средство, используется при всех видах местной анестезии: поверхностной, инфильтрационной, проводниковой. По сравнению с прокайном он обладает большей местноанестезирующей активностью (примерно в 2,5 раза). Кроме того, лидокаин действует быстрее и в 2 раза продолжительнее, чем прокайн. Относительная токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малых концентрациях (0,5%) он существенно не отличается по токсичности от прокайна; с увеличением концентрации (1–2%) токсичность повышается.

Лидокаин применяют: для инфильтрационной анестезии при хирургических вмешательствах; для проводниковой анестезии в стоматологии, хирургии конечностей; для блокады нервных сплетений; для эпидуральной и спинномозговой

анестезии при операциях на органах малого таза, нижних конечностях; для терминальной анестезии слизистых оболочек в урологии, офтальмологии, стоматологии, при ожогах, при бронхоскопии и др.

Для анестезии растворы лидокаина применяют парентерально и местно. Количество раствора и его концентрация зависят от вида анестезии и характера оперативного вмешательства.

При интоксикации лидокаином возможны головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, шум в ушах, онемение языка и слизистой оболочки рта, нарушение зрения, судорожные подергивания, трепет, брадикардия. В тяжелых случаях возможно угнетение дыхания.

Для снижения резорбтивных токсических эффектов и удлинения местноанестезирующего действия в раствор лидокаина добавляют 0,1% раствор адреналина.

Лидокаин показан при непереносимости прокаина. В связи с тем, что при метаболизме лидокаина не происходит образования пара-аминобензойной кислоты, он не снижает антимикробного действия сульфаниламидов.

Наряду с местноанестезирующей активностью лидокаин обладает выраженным антиаритмическими свойствами, применяется в качестве противоаритмического средства (см. главу «Антиаритмические средства»).

Взаимодействие местных анестетиков с другими лекарственными средствами

Местноанестезирующие средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Прокаин	Суксаметоний	Пролонгирование нервно-мышечного блока, вызванного суксаметонием, так как оба препарата гидролизуются одним ферментом – холинэстеразой плазмы крови
	Антихолинэстеразные средства	Повышение токсичности прокаина вследствие ингибирования холинэстеразы плазмы крови и гидролиза прокаина
	Сульфаниламиды	Прокаин снижает антимикробный эффект сульфаниламидов, так как при гидролизе прокаина образуется пара-аминобензойная кислота, которая является конкурентным антагонистом сульфаниламидов

6.2. ВЯЖУЩИЕ, ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства предохраняют окончания чувствительных нервов от воздействия на них различных раздражающих факторов, в том числе раздражающих веществ.

Вяжущие средства вызывают частичную денатурацию белков слизи или раневого экссудата. Образовавшаяся белковая пленка защищает чувствительные нервные окончания от действия раздражающих веществ, в результате чего происходит снижение болевых ощущений. Кроме того, происходит местное сужение сосудов, снижается их проницаемость и выделение экссудата, что способствует уменьшению воспалительной реакции. Такое действие оказывают многие вещества растительного происхождения (органические вяжущие средства), а также слабые растворы солей некоторых металлов (неорганические вяжущие средства).

90 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

К органическим вяжущим средствам относятся танин, отвар коры дуба, настои травы зверобоя, листьев шалфея, цветков ромашки, плодов черники и др.

Неорганические вяжущие средства: висмута нитрат основной, дерматол, ксеноформ, свинца ацетат, квасцы – $KAl(SO_4)_2$, цинка сульфат, меди сульфат и др. Кроме вяжущего, они оказывают некоторое противомикробное (антисептическое) действие, так как вызывают коагуляцию белков микробных клеток.

Вяжущие средства применяют внутрь и местно. Показаниями к применению вяжущих средств в медицинской практике являются:

- острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (начинают вяжущие средства растительного происхождения, которые в случае инфекционной природы заболевания сочетают с антибактериальными препаратами);

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастриты, дуодениты – применяют препараты растительного происхождения, а также висмута нитрат основной (входит в состав комплексных таблеток «Викаир» и «Викалин»);

- острые и хронические воспалительные заболевания полости рта, горла (значают препараты растительного происхождения).

Кроме того, вяжущие средства применяют в виде глазных капель при конъюнктивитах, в виде промываний при уретритах, вагинитах, например, цинка сульфата, в виде промываний и примочек – свинца ацетат, квасцы.

В качестве вяжущего средства применяют галлодубильную кислоту, известную под названием танин.

Танин получают из чернильных орешков (*Gallaes turcicae*), наростов на молодых побегах малоазиатского дуба, или из некоторых растений семейства сумаховых.

Танин используют при отравлении алкалоидами и солями тяжелых металлов, с которыми танин образует малорастворимые соединения (вводят 0,5% водный раствор танина для промывания желудка, с последующим удалением промывных вод). С некоторыми алкалоидами (морфин, кокаин, атропин, никотин) танин образует нестойкие соединения, что требует их быстрого удаления из желудка.

Танин применяют для полоскания рта и горла в виде 1–2% раствора, при ожогах и язвах – наружно в виде 3–10% растворов и мазей. Внутрь при поносах применяют соединение танина с белком (танальбин, теальбин), чтобы избежать нежелательного осаждения танина на слизистой оболочке желудка.

При гастритах, энтеритах применяют внутрь, при колитах внутрь и в виде клизм настои и отвары растений, содержащих танин (травы зверобоя, листьев шалфея, цветков ромашки; корневища змеевика, кровохлебки, лапчатки; ягод черники и черемухи, коры дуба).

При воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (дерматиты, язвы, экземы) в виде присыпок и мазей применяют висмута нитрат основной, а также препараты дерматол (висмута галлат основной), ксеноформ (трибромфенолят висмута основной), оказывающие вяжущее и антисептическое действие.

Эффект вяжущих средств непродолжителен и обратим, поэтому их применяют повторно.

Обычно препараты этой группы хорошо переносятся. Побочное действие (в виде тошноты, рвоты, диспептических явлений и др.) может проявиться лишь при длительном применении препаратов, содержащих металлы, либо в случае индивидуальной их непереносимости.

В больших концентрациях соли тяжелых металлов могут оказывать при- и га- ю- ще- е действие. Растворы солей алюминия, серебра, меди, цинка используют как прижигающие (при обработке слизистых оболочек и кожи, для удаления избыточных грануляций) или кровоостанавливающие средства (при неглубоких перозах).

Обволакивающие средства образуют с водой коллоидные растворы, которые покрывают слизистые оболочки и препятствуют действию на них раздражающих веществ, защищая чувствительные нервные окончания.

К обволакивающим средствам относятся крахмальная слизь, слизь из семян льна и др.

Растворы обволакивающих веществ образуют коллоидную пленку на воспаленных участках, язвах и таким образом предохраняют ткани и находящиеся в них окончания чувствительных нервов от раздражения. Поэтому обволакивающие средства оказывают местное противовоспалительное и болеутоляющее действие. Они находят применение при воспалительных и язвенных поражениях слизистой оболочки желудка (гастрит, язвенная болезнь) и кишечника (энтероколит). Крахмальную и льняную слизи назначают совместно или непосредственно перед приемом лекарственных веществ, обладающих раздражающими свойствами. Обволакивающие средства назначают продолжительное время (2–3 нед) при отравлениях кислотами и щелочами с целью защиты воспаленной и изъязвленной поверхности.

Адсорбирующие средства – тонко измельченные порошкообразные вещества, имеющие большую адсорбционную поверхность. Адсорбирующие вещества не должны растворяться в воде, оказывать раздражающее действие и вступать во взаимодействие с другими веществами. Покрывая кожу или слизистые оболочки, эти вещества адсорбируют на своей поверхности различные химические соединения и защищают чувствительные нервные окончания от их раздражающего действия. В качестве адсорбирующего средства может применяться тальк ($4\text{SiO}_2 \cdot 3\text{MgO} \cdot \text{H}_2\text{O}$), который при нанесении на кожу адсорбирует выделения потовых желез и предохраняет кожу от механического раздражения. Тальк входит в состав паст, обладающих подсушивающим действием.

Одним из основных адсорбирующих средств в медицинской практике является уголь активированный. Это уголь растительного или животного происхождения, тонко измельченный и поэтому имеющий большую адсорбирующую поверхность. Препарат назначают внутрь при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, а также при пищевых интоксикациях. Применяют в виде взвеси в воде. При назначении внутрь уголь активированный адсорбирует токсичные вещества и препятствует их всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, таблетки активированного угля назначают при метеоризме (избыточном скоплении газов в кишечнике).

Основные препараты

Международное непатентован- ное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Тетракаина гидрохлорид (Tetracaini hydrochloridum)	Дикаин	Порошок для приготовле- ния раствора для инъекций, флаконы по 100 мг. Пленки глазные с дикаином; 3%	Из-за высокой скорости вса- сывания нельзя применять при воспалении или повреж- дении слизистых оболочек

Окончание таблицы

1	2	3	4
		раствор во флаконах по 5 и 10 мл (глазные капли)	
	Леокайн	0,3% раствор по 5 мл (глазные капли)	
Лидокаина гидрохлорид (Lidocaini hydrochloridum)	Ксикаин Ксилокайн	1% раствор в ампулах по 10 мл; 2% раствор в ампулах по 2 и 10 мл; 10% раствор в ампулах по 2 мл; аэрозоль, содержащая 790 доз лидокаина гидрохлорида по 4,8 мг каждая	При применении аэрозольной формы лидокаина следует помнить, что количество распыленного препарата зависит от поверхности, подлежащей обезболиванию. Не следует превышать дозу 200 мг (у взрослых). Необходимо исключить попадания аэрозоля в глаза
Прокайн (Procaini hydrochloridum)	Новокаин	Порошок; 0,25% и 0,5%. Растворы в ампулах по 1, 2, 5, 10 и 20 мл и 1–2% растворы по 1, 2, 5 и 10 мл; 0,25% и 0,5% стерильные растворы во флаконах по 200 и 400 мл; 5% и 10% мазь; свечи, содержащие по 0,1 г прокайна гидрохлорида	При введении прокайна возможны проявления признаков дискомфорта, что требует обращения к врачу
Кора дуба (Cortex Quercus)		Измельченная кора в упаковке по 100 г	Наружно в виде отвара (1:10 1:5 для полосканий 6–8 раз в день и для лечения ожогов)
Семя льна (Semen Lini)		Семя в упаковке по 200 г	Внутрь в виде слизи (теплой) по 1 столовой ложке 3–6 раз в день
Уголь активированный (Carbo activatus)	Карболен	Порошок и таблетки по 0,25 и 0,5 г	Внутрь по 1–2 г 2–4 раза в день после еды (запивать водой)

Глава 7.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОКОНЧАНИЯ АФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

В медицинской практике используются вещества, которые возбуждают окончания чувствительных нервных волокон (чувствительные рецепторы) кожи и слизистых оболочек и не повреждают окружающие эти рецепторы ткани.

Некоторые вещества достаточно избирательно стимулируют определенные группы чувствительных рецепторов. К ним относятся *горчи* (избирательно возбуждают вкусовые рецепторы), *рвотные и отхаркивающие средства рефлекторного действия* (избирательно возбуждают рецепторы желудка), *слабительные средства* (избирательно возбуждают рецепторы кишечника) – см. разделы «Средства,

влияющие на функции органов пищеварения» и «Средства, влияющие на функции органов дыхания».

В медицинской практике также используются вещества, которые относительно неизбирательно стимулируют различные чувствительные рецепторы кожи и слизистых оболочек. Такие вещества называют *раздражающими средствами*.

7.1. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Раздражающие средства стимулируют окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек.

В качестве раздражающих средств используют горчичное эфирное масло, спирт этиловый (20–40%), масло терпентинное очищенное, перцовый пластырь, 10% раствор аммиака, ментол и др.

Раздражающие вещества используют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, мышечных и суставных болях (миозитах, невритах, артритах и т.д.).

В этом случае при воздействии на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную иннервацию с пораженными органами или тканями, раздражающие вещества оказывают так называемое *отвлекающее действие* – в результате уменьшается ощущение боли. Отвлекающий эффект объясняют взаимодействием возбуждения, поступающего в ЦНС с пораженных органов, и возбуждения, поступающего с чувствительных рецепторов кожи при действии на них раздражающих веществ. При этом снижается восприятие афферентной импульсации с патологически измененных органов и тканей.

В этих случаях при применении раздражающих веществ происходит также улучшение трофики органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс. Трофическое действие раздражающих веществ объясняют активацией симпатической иннервации пораженных органов и тканей при возбуждении чувствительных рецепторов кожи. Полагают, что возбуждение может распространяться от рецепторов кожи к пораженным органам через разветвления постганглионарных симпатических волокон по типу аксон-рефлекса (минута ЦНС). Трофическое действие может осуществляться и путем обычного кожно-висцерального рефлекса (через ЦНС). Определенное положительное влияние может оказывать высвобождение при раздражении кожи биологически активных веществ (гистамина, брадикинина и др.).

Отвлекающее и трофическое действие оказывает горчичное эфирное масло, которое выделяется при применении горчичников.

Горчицы – горчичная бумага, покрытая тонким слоем порошка из семян горчицы, который содержит гликозид *синигрин* и фермент *мировин*. Перед употреблением горчичники помещают на короткое время в теплую воду (примерно 38 °C). Эта температура является оптимальной для ферментативной реакции, в результате которой под влиянием мировина происходит расщепление синигрина с образованием действующего раздражающего вещества горчицы – эфирного горчичного масла (аллилизотиоцианата). Применяют горчичники при заболеваниях органов дыхания, стенокардии, а также при невралгиях, миалгиях. При их применении уменьшается ощущение боли, а также улучшается трофика соответствующих органов и тканей.

Для получения отвлекающего эффекта используют и другие раздражающие средства.

Спиртовые компрессы. Для компрессов применяют спирт этиловый 40%, так как именно в этой концентрации спирт оказывает выраженное раздра-

94 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

жающее действие (в детской практике используют меньшие концентрации спирта – 20%).

Плоды перца стручкового, содержащие основной раздражающий гликозид капсацин, используют для приготовления различных препаратов – настойки перца стручкового, пластиры перцового, кремов и мазей – «Никофлекс», «Эфкамон».

Масло терпентинное (очищенное) – продукт перегонки живицы из сосны обыкновенной, содержит липофильное вещество терпеновой структуры – α -пинен, который проникает через эпидермис и оказывает раздражающее действие на чувствительные нервные окончания. Оказывает отвлекающее и антисептическое действие. Входит в состав мази скрипидарной. Применяют эти препараты в основном как отвлекающие средства при радикулитах, миозитах, артритах. Отвлекающим действием обладает мазь «Финалгон».

Раздражающие вещества, возбуждая чувствительные рецепторы слизистых оболочек, могут оказывать *рефлекторное действие* (возбуждение с чувствительных рецепторов передается по афферентным волокнам в ЦНС, при этом изменяется состояние соответствующих нервных центров и иннервируемых ими органов). Рефлекторное действие раздражающих веществ используют при применении раствора аммиака, ментола.

Раствор аммиака (нашатырный спирт, NH_4OH) используют для рефлекторной стимуляции дыхательного центра при обмороках. Для этого вату, смоченную раствором аммиака, подносят к носу больного. Вздыхание паров аммиака приводит к возбуждению окончаний чувствительных нервов верхних дыхательных путей, в результате рефлекторно возбуждается дыхательный центр и больной приходит в сознание. Однако вдыхание больших количеств паров аммиака может вызвать резкое снижение частоты сердечных сокращений, остановку дыхания.

Ментол – основной компонент эфирного масла мяты перечной, является спиртом терпенового ряда. Оказывает избирательное возбуждающее влияние на холодовые рецепторы, вызывает ощущение холода, сменяемое местной анестезией. Раздражение ментолом холодовых рецепторов полости рта сопровождается рефлекторным расширением спазмированных коронарных сосудов. На основе ментола выпускается препарат валидол (25% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты), применяют при легких формах стенокардии, при сердечно-сосудистых неврозах.

Применяют ментол при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей в виде капель, ингаляций и т.д.

Ментол, как отвлекающее средство, входит в состав многих комбинированных препаратов для наружного применения – «Меновазин», «Бороментол», «Эфкамон» и другие.

Основные препараты

Название препарата	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3
Ментол (Mentholum)	Масло ментоловое 1% и 2%, карандаш ментоловый	Применяют для смазывания слизистых оболочек, ингаляций и в виде капель
Масло эвкалиптовое (Oleum Eucalypti)	Флаконы по 15–25 мл	Применяют наружно для полосканий и ингаляций (по 10–20 капель на стакан теплой воды)

Окончание таблицы

Название препарата	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3
Горчичники (Charta sinapisata)	Прямоугольные листы бумаги (8×12,5 см), покрытые порошком горчицы. Пакеты с горчичным порошком	Наружно; смачивают теплой водой (38 °C) и прикладывают к соответствующему участку кожи на 15–30 мин
Раствор аммиака (Solutio Ammonii caustici)	Флаконы по 10, 40 и 100 мл; ампулы по 1 мл	В виде ингаляций при обмороках. Вату, смоченную раствором аммиака, подносят к носу больного
Пластырь перцовый (Emplastrum Capsici)	Пластырь размером 6×10 см и 12×18 см	Применяют наружно. Перед наложением пластиря (на 2 сут) обезжирают кожу одеколоном, спиртом или эфиром и насухо протирают

Б. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Эфферентная иннервация органов и тканей осуществляется из ЦНС по нисходящим проводящим путям, которые представлены двигательными нервными волокнами, иннервирующими скелетные мышцы (соматическая иннервация) и вегетативными нервными волокнами, иннервирующими внутренние органы, кровеносные сосуды, железы и др. (вегетативная иннервация).

Соматическая нервная система включает двигательные нервные клетки (мотонейроны), тела которых расположены в головном и спинном мозге, а длинные отростки (аксоны) являются двигательными нервными волокнами и образуют контакты (синапсы) с волокнами скелетных мышц (нервно-мышечные синапсы) (рис. Б.1).

Вегетативная иннервация состоит из двух последовательно расположенных нейронов. Тела первых нейронов находятся в ЦНС. Аксоны этих нейронов выходят из ЦНС и заканчиваются в вегетативных ганглиях, поэтому их называют **преганглионарными волокнами**. В ганглиях эти волокна образуют синаптические контакты со вторыми, ганглионарными, нейронами. Аксоны ганглионарных нейронов, называемые **постганглионарными волокнами**, оканчиваются на клетках иннервируемых органов (эффекторных органов). Исключение составляет вегетативная иннервация хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, эмбриогенетически родственных нейронам симпатических ганглиев. Эти клетки иннервируются только преганглионарными нервными волокнами (см. рис. Б.1).

Вегетативная нервная система состоит из симпатического и парасимпатического отделов, которые имеют как анатомические, так и физиологические различия (рис. Б.2). В симпатической системе тела преганглионарных нейронов находятся в боковых рогах торако-люмбального (грудного и поясничного) отдела спинного мозга, а в парасимпатической системе – в среднем и продолговатом мозге и сакральном отделе (крестцовой части) спинного мозга. Ганглии симпатической нервной системы локализованы вне иннервируемых органов – в двух симпатических стволах, расположенных по обе стороны позвоночника (вертебральные ганглии), а также в симпатических узлах (верхний и средний шейные узлы, солнечное сплетение, верхний и нижний брыжеечные узлы). Парасимпатичес-

96 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

кие ганглии в основном локализованы внутри эффекторных органов (интрамуральные ганглии).

Передача возбуждения с преганглионарных волокон на постганглионарные нейроны как в симпатических, так и в парасимпатических ганглиях осуществляется с помощью медиатора ацетилхолина. Ацетилхолин выделяется также из окончаний нервных волокон, которые иннервируют хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников (эмбриогенетически родственные нейронам симпатических ганглиев), в результате чего эти клетки выделяют адреналин и норадреналин. Кроме того, ацетилхолин является медиатором, передающим возбуждение с постганглионарных парасимпатических нервных волокон на эффекторные органы (см. рис. Б.1). Передача возбуждения, осуществляемая посредством ацетилхолина, называется холинергической. Холинергическими называют также и нервные волокна, выделяющие ацетилхолин.

Передача возбуждения с постганглионарных симпатических нервных волокон на эффекторные органы осуществляется другим медиатором – норадреналином и называется адренергической (см. рис. Б.1). Нервные волокна, выделяющие норадреналин, также называются адренергическими. Исключением являются постганглионарные симпатические волокна, иннервирующие потовые железы и пилоэректоры, которые выделяют ацетилхолин и поэтому относятся к холинергическим.

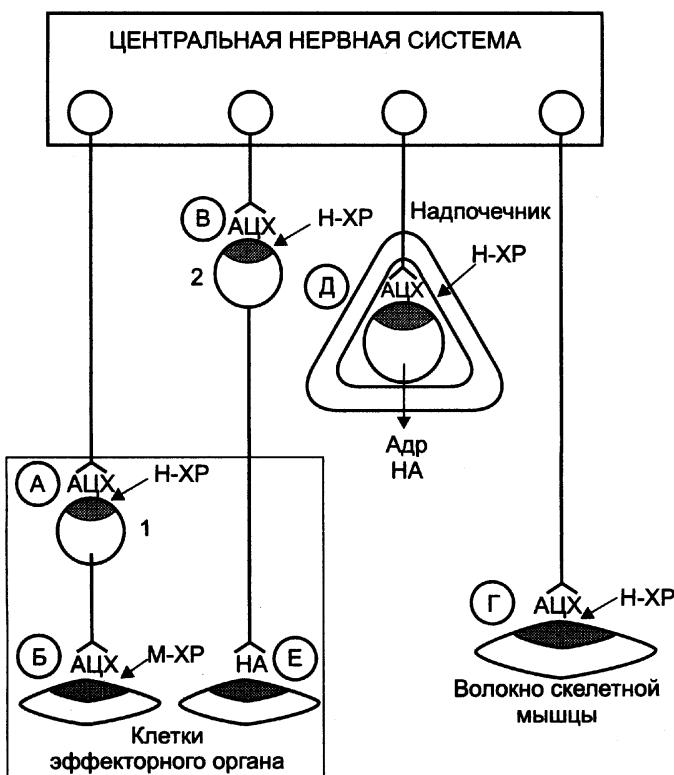


Рис. Б.1. Схема эfferентной иннервации.

АЦХ – ацетилхолин; Адр – адреналин; НА – норадреналин; М-ХР – М-холинорецепторы; Н-ХР – Н-холинорецепторы; А, Б, В, Г, Д – холинергические синапсы; Г – нервно-мышечный синапс; Е – адренергический синапс; 1 – ганглий парасимпатической системы; 2 – ганглий симпатической системы.

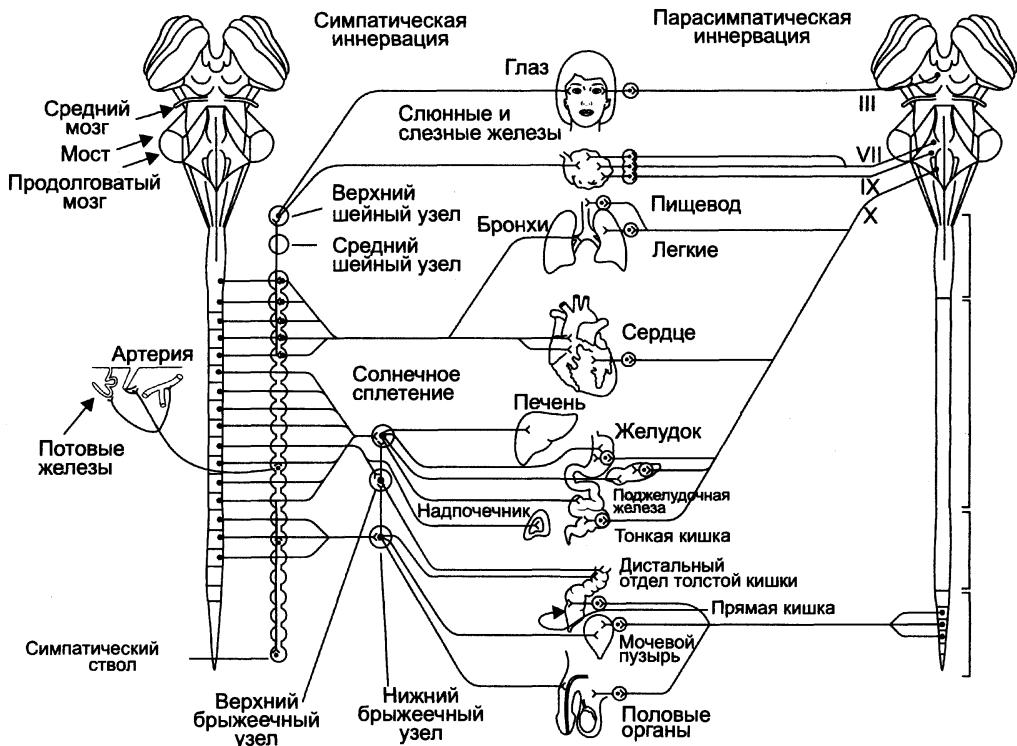


Рис. Б.2. Общая схема симпатической и парасимпатической иннервации (Из: Kanvel E. et al. Principles of neural science. — Toronto, 2000, с изм.).

Основные эффекты возбуждения симпатической иннервации:

- Расширение зрачков (мидриаз) вследствие сокращения радиальной мышцы радужки
- Увеличение силы и частоты сердечных сокращений (повышение сердечного выброса)
- Увеличение скорости проведения импульсов по атриовентрикулярному узлу (облегчение атриовентрикулярной проводимости)
 - Повышение автоматизма в проводящей системе сердца
 - Сужение кровеносных сосудов
 - Повышение артериального давления вследствие увеличения сердечного выброса и сужения сосудов

Основные эффекты возбуждения парасимпатической иннервации:

- Сужение зрачков (миоз) вследствие сокращения круговой мышцы радужки
- Спазм аккомодации (зрение устанавливается на ближнюю точку видения) вследствие сокращения цилиарной (ресничной) мышцы
 - Уменьшение частоты сокращений сердца
 - Уменьшение скорости проведения импульсов по атриовентрикулярному узлу (ухудшение атриовентрикулярной проводимости)
 - Повышение тонуса бронхов
 - Повышение тонуса гладких мышц желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря (тонус сфинктеров снижается), миометрия
 - Увеличение секреции бронхиальных желез, пищеварительных желез (слюнных желез, желез желудочно-кишечного тракта), слезных и носоглоточных желез.

98 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Фармакологические вещества, в том числе и лекарственные вещества, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области синапсов, т.е. контактов между окончаниями нервных волокон и ганглионарными клетками или клетками эффекторных органов и тканей. Синапсы (от греч. *synapsis* – соединение, связь) состоят из трех основных элементов: пресинаптической мембраны (мембранны нервного окончания), синаптической щели и постсинаптической мембраны (часть мембранны иннервируемой клетки, которая непосредственно граничит с нервным окончанием). В нервных окончаниях происходит синтез медиатора и его депонирование в синаптических пузырьках (везикулах). При деполяризации пресинаптической мембраны, вызываемой нервными импульсами, происходит выделение (экзоцитоз) везикул из пресинаптических окончаний и высвобождение медиатора в синаптическую щель. Медиатор диффундирует через синаптическую щель и возбуждает специфические рецепторы, находящиеся на постсинаптической мембране. Возбуждение рецепторов на постсинаптической мемbrane клеток эффекторных органов приводит к усилению или угнетению их функции. Синапсы, в которых передача возбуждения осуществляется медиатором ацетилхолином, называют холинергическими, а синапсы, медиатором которых является норадреналин, – адренергическими.

Выделяют две основные группы веществ, действующих на эфферентную иннервацию:

- 1) средства, влияющие на холинергические синапсы;
- 2) средства, влияющие на адренергические синапсы.

Глава 8.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Холинергические синапсы локализованы во внутренних органах, получающих постгангионарные парасимпатические волокна, в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, скелетных мышцах. Передача возбуждения в холинергических синапсах происходит с помощью ацетилхолина.

Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нервов из ацетил-КоА и холина при участии фермента холинацетилтрансферазы (холинацетилазы) и депонируется в синаптических пузырьках (везикулах). Под влиянием нервных импульсов ацетилхолин высвобождается из везикул в синаптическую щель. Происходит это следующим образом. Импульс, достигший пресинаптической мембраны, вызывает ее деполяризацию, в результате чего открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, через которые ионы кальция проникают в нервное окончание. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме нервного окончания повышается, что способствует слиянию мембранны везикул с пресинаптической мембраной и экзоцитозу везикул (рис. 8.1). Процесс слияния везикулярной и пресинаптической мембран, а, следовательно, экзоцитоз везикул и выделение ацетилхолина блокируется ботулиновым токсином. Высвобождение ацетилхолина блокируют также вещества, которые снижают поступление Ca^{2+} в цитоплазму нервных окончаний, например, аминогликозидные антибиотики.

После высвобождения в синаптическую щель ацетилхолин стимулирует холинорецепторы, локализованные как на постсинаптической, так и на пресинаптической мемbrane холинергических синапсов.

В синаптической щели ацетилхолин очень быстро гидролизуется ферментом ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты. Холин захватывается нервными окончаниями (подвергается обратному нейрональному захвату) и вновь включается в синтез ацетилхолина. В плазме крови, печени и других органах присутствует фермент – бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза, ложная холинэстераза), которая также может инактивировать ацетилхолин.

На передачу возбуждения в холинергических синапсах могут воздействовать вещества, которые оказывают влияние на следующие процессы: синтез ацетилхолина и его депонирование в везикулах; высвобождение ацетилхолина; взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами; гидролиз ацетилхолина в синаптической щели; обратный нейрональный захват холина пресинаптическими окончаниями. Депонирование ацетилхолина в везикулах уменьшает везамикол, который блокирует транспорт ацетилхолина из цитоплазмы в везикулы. Высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель стимулирует 4-аминопиридин (пимадин). Блокирует высвобождение ацетилхолина ботулиновый токсин (ботокс). Обратный нейрональный захват холина ингибирует гемихолиний, который применяют в экспериментальных исследованиях.

В медицинской практике в основном используют вещества, которые непосредственно взаимодействуют с холинорецепторами: холиномиметики (вещества, стимулирующие холинорецепторы), или холиноблокаторы (вещества, которые блокируют холинорецепторы и таким образом препятствуют действию на них ацетилхолина). Применяют вещества, которые ингибируют гидролиз ацетилхолина, – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстериазные средства).

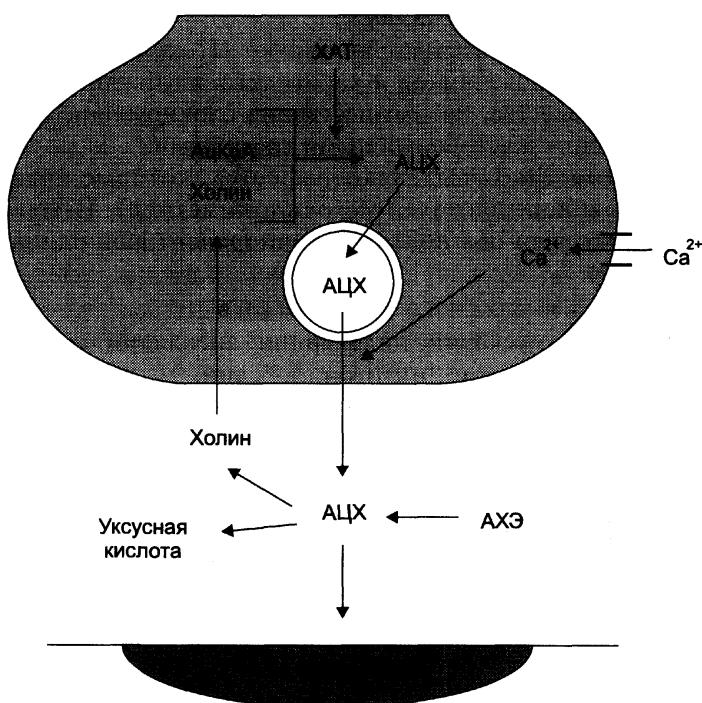


Рис. 8.1. Схема холинергического синапса.

АЦХ – ацетилхолин; АцКоА – ацетилкоэнзим А; ХАТ – холинацетилтрансфераза, АХЭ – ацетилхолинэстераза (Из: Майский В.В. Фармакология с общей рецептурой. — М., 2002).

8.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНЭРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В этой группе выделяют **холиномиметики** – вещества, которые подобно ацетилхолину непосредственно стимулируют холинорецепторы, и **антихолинэстеразные средства**, которые, ингибируя ацетилхолинэстеразу, повышают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели и таким образом усиливают и пролонгируют действие ацетилхолина.

8.1.1. Холиномиметики

Холинорецепторы разных холинергических синапсов обладают неодинаковой чувствительностью к одним и тем же веществам. Холинорецепторы, локализованные в постсинаптической мембране клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных парасимпатических волокон, проявляют повышенную чувствительность к мускарину (алкалоиду, выделенному из некоторых видов мухоморов). Такие рецепторы называют мускариночувствительными, или **M-холинорецепторами**.

Холинорецепторы, расположенные в постсинаптической мембране нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках (которые находятся в месте деления общих сонных артерий) и на концевой пластинке скелетных мышц, наиболее чувствительны к никотину и поэтому называются никотиночувствительными рецепторами или **N-холинорецепторами**. Эти рецепторы подразделяются на **N_H-холинорецепторы** нейронального типа (**N_H**) и **N_M-холинорецепторы** мышечного типа (**N_M**), различающиеся по локализации (см. табл. 8.1) и по чувствительности к фармакологическим веществам.

Вещества, которые избирательно блокируют **N_H-холинорецепторы** ганглиев, мозгового вещества надпочечников и каротидных клубочков, называются **гангиоблокаторами**, а вещества, преимущественно блокирующие **N_M-холинорецепторы** скелетных мышц – **куареподобными средствами**.

Среди холиномиметиков выделяют вещества, которые преимущественно стимулируют **M-холинорецепторы** (**M-холиномиметики**), **N-холинорецепторы** (**N-холиномиметики**) или оба подтипа холинорецепторов одновременно (**M-, N-холиномиметики**).

Классификация холиномиметиков

M-холиномиметики: мускарин, пилокарпин, ацеクリдин.

N-холиномиметики: никотин, цититон, лобелин.

M, N-холиномиметики: ацетилхолин, карбахолин.

M-холиномиметики

M-холиномиметики стимулируют **M-холинорецепторы**, расположенные в мембране клеток эффекторных органов и тканей, получающих парасимпатическую иннервацию. **M-холинорецепторы** подразделяются на несколько подтипов, которые проявляют неодинаковую чувствительность к разным фармакологическим веществам. Обнаружено 5 подтипов **M-холинорецепторов** (**M₁-, M₂-, M₃-, M₄-, M₅-**). Наиболее хорошо изучены **M₁-, M₂-** и **M₃-холинорецепторы** (см. табл. 8.1). Все **M-холинорецепторы** относятся к мембранным рецепторам, взаимодействующим с **G-белками**, а через них с определенными ферментами или ионными каналами (см. гл. «Фармакодинамика»). Так, **M₂-холинорецепторы** мембран кардио-

Таблица 8.1. Подтипы холинорецепторов и эффекты, вызываемые их стимуляцией

Подти- пы холи- норецеп- торов	Локализация рецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией холинорецепторов
M-холинорецепторы		
M ₁	ЦНС Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты пари- етальными клетками желудка
M ₂	Сердце Пресинаптическая мембрана окончаний постгангионарных парасимпатических волокон	Уменьшение частоты сердечных сокращений. Угнетение атриовентрикулярной проводимости. Снижение сократительной активности пред- сердий Снижение высвобождения ацетилхолина
M ₃ (иннер- вируе- мые)	Круговая мышца радужной оболочки Цилиарная (ресничная) мышца глаза Гладкие мышцы бронхов, желуд- ка, кишечника, желчного пу- зыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки Эзокринные железы (брон- хиальные железы, железы же- лудка, кишечника, слюнные, слезные, носоглоточные и по- товые железы)	Сокращение, сужение зрачков Сокращение, спазм аккомодации (глаз устанав- ливается на ближнюю точку видения) Повышение тонуса (за исключением сфинкте- ров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря Повышение секреции
M ₃ (неин- нервиру- емые)	Эндотелиальные клетки крове- носных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабле- ние гладких мышц сосудов
H-холинорецепторы		
H _m	Скелетные мышцы	Сокращение
H _n	Вегетативные ганглии Энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочеч- ников Каротидные клубочки	Возбуждение гангионарных нейронов Секреция адреналина и норадреналина Рефлекторное возбуждение дыхательного и со- судодвигательного центров

миоцитов взаимодействуют с G_i-белками, угнетающими аденилатциклазу. При их стимуляции в клетках снижается синтез цАМФ и, как следствие, активность цАМФ-зависимой протеинкиназы, фосфорилирующей белки. В кардиомиоцитах нарушается фосфорилирование кальциевых каналов – в результате меньше Ca²⁺ поступает в клетки синоатриального узла в фазу 4 потенциала действия. Это приводит к снижению автоматизма синоатриального узла и, следовательно,

102 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

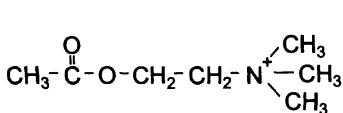
к уменьшению частоты сердечных сокращений. Уменьшаются также и другие показатели работы сердца (см. табл. 8.1).

M_3 -холинорецепторы гладкомышечных клеток и клеток экзокринных желез взаимодействуют с G_q -белками, которые активируют фосфолипазу С. При участии этого фермента из фосфолипидов клеточных мембран образуется инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3), который способствует высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (внутриклеточного депо кальция). В результате при стимуляции M_3 -холинорецепторов концентрация Ca^{2+} в цитоплазме клеток увеличивается, что вызывает повышение тонуса гладких мышц внутренних органов и увеличение секреции экзокринных желез. Кроме того, в мембране эндотелиальных клеток сосудов располагаются неиннервируемые (внесинаптические) M_3 -холинорецепторы. При их стимуляции увеличивается высвобождение из эндотелиальных клеток эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Это приводит к снижению тонуса сосудов и уменьшению артериального давления.

M_1 -холинорецепторы сопряжены с G_q -белками. Стимуляция M_1 -холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток желудка приводит к повышению концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и увеличению секреции этими клетками гистамина. Гистамин, в свою очередь, действуя на париетальные клетки желудка, стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты. Подтипы M -холинорецепторов и эффекты, вызываемые их стимуляцией, представлены в табл. 8.1.

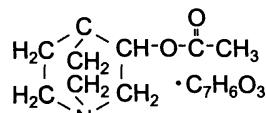
Прототипом M -холиномиметиков является алкалоид мускарин, содержащийся в грибах мухоморах. Мускарин вызывает эффекты, связанные со стимуляцией всех подтипов M -холинорецепторов, приведенных в табл. 8.1. Через гематоэнцефалический барьер мускарин не проникает и поэтому не оказывает существенного влияния на ЦНС. Мускарин не используется в качестве лекарственного средства. При отравлении мухоморами, содержащими мускарин, проявляется его токсическое действие, связанное с возбуждением M -холинорецепторов. При этом отмечаются сужение зрачков, спазм аккомодации, обильное слюнотечение и потоотделение, повышение тонуса бронхов и секреции бронхиальных желез (что проявляется ощущением удушья), брадикардия и снижение артериального давления, спастические боли в животе, диарея, тошнота и рвота. При отравлении мухоморами проводят промывание желудка и дают солевые слабительные. Для устранения действия мускарина применяют M -холиноблокатор атропин.

Четвертичные аммониевые соединения

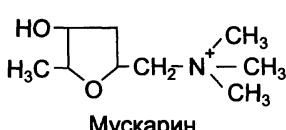


Ацетилхолин

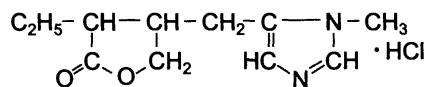
Третичные аммониевые соединения



Ацеклидин



Мускарин



Пилокарпина гидрохлорид

Пилокарпин является алкалоидом листьев кустарника *Pilocarpus pinnafolius Jaborandi*, произрастающего в Южной Америке. Пилокарпин, применяемый в медицинской практике, получают синтетическим путем. Пилокарпин оказывает прямое стимулирующее действие на M-холинорецепторы и вызывает все эффекты, характерные для препаратов этой группы (см. табл. 8.1). Особенно сильно пилокарпин повышает секрецию желез, поэтому его иногда назначают внутрь при ксеростомии (сухость слизистой оболочки полости рта). Но поскольку пилокарпин обладает довольно высокой токсичностью, его в основном применяют местно в виде глазных лекарственных форм для снижения внутриглазного давления.

Величина внутриглазного давления в основном зависит от двух процессов: образования и оттока внутриглазной жидкости (водянистой влаги глаза), которая продуцируется ресничным телом, а оттекает главным образом через дренажную систему угла передней камеры глаза (между радужкой и роговицей). Эта дренажная система включает трабекулярную сеть (гребенчатую связку) и венозный синус склеры (шлеммов канал). Через щелевидные пространства между трабекулами (фонтановы пространства) трабекулярной сети жидкость фильтруется в шлеммов канал, а оттуда по коллекторным сосудам оттекает в поверхностные вены склеры (рис. 8.2).

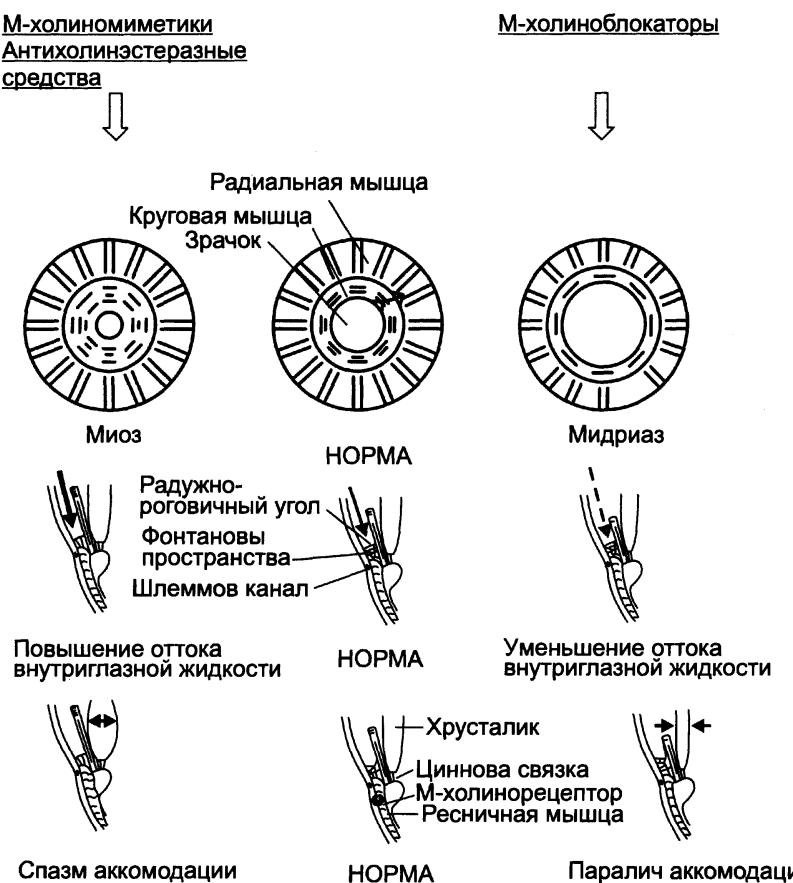


Рис. 8.2. Действие на глаз веществ, влияющих на холинергическую иннервацию (толщиной стрелки показана интенсивность оттока внутриглазной жидкости).

104 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Снизить внутриглазное давление можно, уменьшив продукцию внутриглазной жидкости и/или увеличив ее отток. Отток внутриглазной жидкости во многом зависит от размера зрачка, который регулируется двумя мышцами радужной оболочки: круговой мышцей (*m. sphincter pupillae*) и радиальной мышцей (*m. dilatator pupillae*). Круговая мышца зрачка иннервируется парасимпатическими волокнами (*n. oculomotorius*), а радиальная – симпатическими (*n. sympatheticus*). При сокращении круговой мышцы зрачок суживается, а при сокращении радиальной мышцы – расширяется.

Пилокарпин, как все М-холиномиметики, вызывает сокращение круговой мышцы радужной оболочки и сужение зрачков (миоз). При этом радужная оболочка становится тоньше, что способствует раскрытию угла передней камеры глаза и оттоку внутриглазной жидкости через фонтановы пространства в шлеммов канал. Это приводит к снижению внутриглазного давления.

Способность пилокарпина снижать внутриглазное давление используется при лечении глаукомы – заболевания, которое характеризуется постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления, что может привести к атрофии зрительного нерва и потере зрения. Глаукома бывает открытоугольной и закрытоугольной. Открытоугольная форма глаукомы связана с нарушением дренажной системы угла передней камеры глаза, через которую осуществляется отток внутриглазной жидкости; сам угол при этом открыт. Закрытоугольная форма развивается при нарушении доступа к углу передней камеры глаза чаще всего при его частичном или полном закрытии корнем радужки. Внутриглазное давление при этом может повыситься до 60–80 мм рт.ст. (в норме внутриглазное давление составляет от 16 до 26 мм рт.ст.).

В связи со способностью суживать зрачки (миотическое действие) пилокарпин обладает высокой эффективностью при лечении закрытоугольной глаукомы и в этом случае используется в первую очередь (является препаратором выбора). Назначают пилокарпин и при открытоугольной глаукоме. Пилокарпин применяют в виде 1–2% водных растворов (продолжительность действия – 4–8 ч), растворов с добавлением полимерных соединений, оказывающих пролонгированное действие (8–12 ч), мазей и специальных глазных пленок из полимерного материала (глазные пленки с пилокарпином закладывают за нижнее веко 1–2 раза в сутки).

Пилокарпин вызывает сокращение ресничной мышцы, что приводит к расслаблению цинновой связки, растягивающей хрусталик. Кривизна хрусталика увеличивается, он приобретает более выпуклую форму. При увеличении кривизны хрусталика повышается его преломляющая способность – глаз устанавливается на ближнюю точку видения (лучше видны предметы, находящиеся вблизи). Это явление, которое называется спазмом аккомодации, является побочным эффектом пилокарпина. При закапывании в конъюнктивальный мешок пилокарпин практически не всасывается в кровь и не оказывает заметного резорбтивного действия.

Аце́клидин является синтетическим соединением с прямым стимулирующим действием на М-холинорецепторы и вызывает все эффекты, связанные с возбуждением этих рецепторов (см. табл. 8.1).

Аце́клидин можно применять местно (инстиллировать в конъюнктивальный мешок) для понижения внутриглазного давления при глаукоме. После однократной инстилляции снижение внутриглазного давления продолжается до 6 ч. Однако растворы аце́клидина обладают местнораздражающим действием и могут вызвать раздражение конъюнктивы.

В связи с меньшей по сравнению с пилокарпином токсичностью ацеклидин применяется для резорбтивного действия при атонии кишечника и мочевого пузыря. Побочные эффекты: слюнотечение, диарея, спазмы гладкомышечных органов. Вследствие того, что ацеклидин повышает тонус гладких мышц бронхов, он противопоказан при бронхиальной астме.

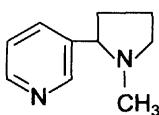
При передозировке М-холиномиметиков используют их антагонисты – М-холиноблокаторы (атропин и атропиноподобные средства).

Н-холиномиметики

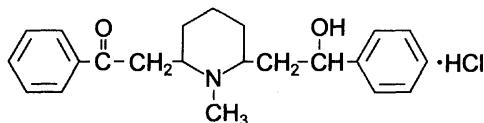
К этой группе относятся алкалоиды никотин, лобелин, цитизин, которые действуют преимущественно на Н-холинорецепторы нейронального типа, локализованные на нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках и в ЦНС. На Н-холинорецепторы скелетных мышц эти вещества действуют в значительно больших дозах.

Н-холинорецепторы относятся к мембранным рецепторам, непосредственно связанным с ионными каналами. По структуре они являются гликопротеинами и состоят из нескольких субъединиц. Так Н-холинорецептор нервно-мышечных синапсов включает 5 белковых субъединиц (α , α , β , γ , δ), которые окружают ионный (натриевый) канал. При связывании двух молекул ацетилхолина с α -субъединицами происходит открытие Na^+ -канала. Ионы Na^+ входят в клетку, что приводит к деполяризации постсинаптической мембраны концевой пластинки скелетных мышц и мышечному сокращению.

Никотин – алкалоид, который содержится в листьях табака (*Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*). В основном никотин попадает в организм человека во время курения табака, примерно 3 мг – за время курения одной сигареты (смертельная доза никотина – 60 мг). Он быстро всасывается со слизистых оболочек дыхательных путей (также хорошо проникает через неповрежденную кожу).



Никотин



Лобелина гидрохлорид

Никотин стимулирует Н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (повышает выделение адреналина и норадреналина) и каротидных клубочков (стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры). Стимуляция симпатических ганглиев, мозгового вещества надпочечников и каротидных клубочков приводит к наиболее характерным для никотина эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличению частоты сердечных сокращений, сужению сосудов и повышению артериального давления. Стимуляция парасимпатических ганглиев вызывает повышение тонуса и моторики кишечника и повышение секреции экзокринных желез (большие дозы никотина оказывают на эти процессы угнетающее влияние). Стимуляция Н-холинорецепторов парасимпатических ганглиев является также причиной брадикардии, которая может наблюдаться в начале действия никотина.

Так как никотин обладает высокой липофильностью (является третичным амином), он быстро проникает через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга. В ЦНС никотин вызывает высвобождение дофамина, некоторых других биоген-

106 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

ных аминов и возбуждающих аминокислот, с чем связывают субъективные приятные ощущения, возникающие у курильщиков. В небольших дозах никотин стимулирует дыхательный центр, а в больших дозах вызывает его угнетение вплоть до остановки дыхания (паралич дыхательного центра). В больших дозах никотин вызывает трепет и судороги. Действуя на триггерную зону рвотного центра, никотин может вызвать тошноту и рвоту.

Никотин в основном метаболизируется в печени и выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. Таким образом он быстро элиминируется из организма ($t_{1/2} = 1,5-2$ ч). К действию никотина быстро развивается толерантность (привыкание).

Острое отравление никотином может произойти при попадании растворов никотина на кожу или слизистые оболочки. При этом отмечаются гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, брадикардия, а затем тахикардия, повышение артериального давления, сначала одышка, а затем угнетение дыхания, возможны судороги. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Основной мерой помощи является искусственное дыхание.

При курении табака возможно хроническое отравление никотином, а также другими токсичными веществами, которые содержатся в табачном дыме и могут оказывать раздражающее и канцерогенное действие. Для большинства курильщиков типичны воспалительные заболевания дыхательных путей, например, хронический бронхит; чаще отмечается рак легких. Повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний.

К никотину развивается психическая зависимость, поэтому при прекращении курения у курильщиков возникает синдром отмены, который связан с возникновением тягостных ощущений, снижением работоспособности. Для уменьшения синдрома отмены рекомендуют в период отвыкания от курения использовать жевательную резинку, содержащую никотин (2 или 4 мг), или трансдермальную терапевтическую систему (специальный накожный пластырь, который в течение 24 ч равномерно выделяет небольшие количества никотина).

В медицинской практике иногда используют Н-холиномиметики лобелин и цитизин.

Лобелин – алкалоид растения *Lobelia inflata* является третичным амином. Стимулируя Н-холинорецепторы каротидных клубочков, лобелин рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры.

Цитизин – алкалоид, который содержится в растениях ракитник (*Cytisus laburnum*) и термопсис (*Thermopsis lanceolata*), по структуре является вторичным амином. По действию сходен с лобелином, но несколько сильнее возбуждает дыхательный центр.

Цитизин и лобелин входят в состав таблеток «Табекс» и «Лобесил», которые применяют для облегчения отвыкания от курения. Препарат цититон (0,15% раствор цитизина) и раствор лобелина иногда вводят внутривенно для рефлекторной стимуляции дыхания. Однако эти препараты эффективны только при сохранении рефлекторной возбудимости дыхательного центра. Поэтому их не применяют при отравлении веществами, которые снижают возбудимость дыхательного центра (снотворные средства, наркотические анальгетики).

M, Н-холиномиметики

Ацетилхолин является медиатором во всех холинергических синапсах и стимулирует как М-, так и Н-холинорецепторы. Ацетилхолин выпускают в виде лиофилизированного препарата ацетилхолин-хлорида. При введении ацетилхо-

лина в организм преобладают его эффекты, связанные со стимуляцией М-холинорецепторов: брадикардия, расширение сосудов и понижение артериального давления, повышение тонуса и усиление перистальтики ЖКТ, повышение тонуса гладких мышц бронхов, желчного и мочевого пузыря, матки, усиление секреции бронхиальных и пищеварительных желез. Стимулирующее влияние ацетилхолина на периферические Н-холинорецепторы (никотиноподобное действие) проявляется при блокаде М-холинорецепторов (например, атропином). В результате на фоне атропина ацетилхолин вызывает тахикардию, сужение сосудов и, как следствие, повышение артериального давления. Происходит это вследствие возбуждения симпатических ганглиев, повышения выделения адреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников и стимуляции каротидных клубочков.

В очень больших дозах ацетилхолин может вызвать стойкую деполяризацию постсинаптической мембранны и блокаду передачи возбуждения в холинергических синапсах.

По химической структуре ацетилхолин является четвертичным аммониевым соединением и поэтому плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает существенного влияния на ЦНС.

В организме ацетилхолин быстро разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому оказывает кратковременное действие (несколько минут). По этой причине ацетилхолин почти не используют в качестве лекарственного средства. В основном ацетилхолин применяют при проведении экспериментов.

Карбахол (карбахолин) является аналогом ацетилхолина, но в отличие от него практически не разрушается ацетилхолинэстеразой и поэтому действует более продолжительно (в течение 1–1,5 ч). Вызывает такие же фармакологические эффекты. Раствор карбахола в виде глазных капель изредка используют при глаукоме.

8.1.2. Антихолинэстеразные средства

Антихолинэстеразные средства ингибируют ацетилхолинэстеразу, фермент, который гидролизует ацетилхолин в синаптической щели, и холинэстеразу плазмы крови (бутирилхолинэстераза, псевдохолинэстераза, ложная холинэстераза). Ингибирование ацетилхолинэстеразы в холинергических синапсах приводит к повышению концентрации ацетилхолина в синаптической щели, вследствие чего значительно усиливается и удлиняется действие ацетилхолина. Таким образом, все эффекты антихолинэстеразных средств вызваны эндогенным ацетилхолином.

При введении антихолинэстеразных средств стимулирующее действие ацетилхолина на М-холинорецепторы приводит к сужению зрачков, спазму аккомодации, брадикардии (и снижению сердечного выброса), повышению тонуса гладких мышц бронхов, тонуса и моторики ЖКТ, мочевого пузыря, увеличению секреции экзокринных желез. Антихолинэстеразные средства практически не влияют на тонус сосудов. Связано это с тем, что в сосудах находятся в основном неиннервируемые (внесинаптические) М-холинорецепторы. Артериальное давление снижается гораздо в меньшей степени, чем при введении М-холиномиметиков (в основном за счет снижения сердечного выброса).

При введении антихолинэстеразных средств из Н-холиномиметических эффектов ацетилхолина наиболее отчетливо проявляется его стимулирующее влияние на нервно-мышечную передачу, в результате чего повышается тонус скелетных мышц.

108 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

Стимулирующее влияние ацетилхолина на вегетативные ганглии проявляется в меньшей степени. Однако при введении больших доз антихолинэстеразных средств стимуляция Н-холинорецепторов симпатических ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и каротидных клубочков может привести к возникновению тахикардии и повышению артериального давления.

Антихолинэстеразные средства, проникающие через гематоэнцефалический барьер, оказывают возбуждающее действие на ЦНС.

По характеру взаимодействия с ацетилхолинэстеразой различают антихолинэстеразные вещества обратимого и необратимого действия.

а) Антихолинэстеразные средства обратимого действия

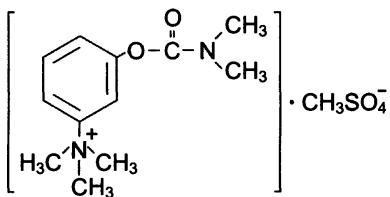
Физостигмина салицилат (Эзерина салицилат), неостигмина метилсульфат (Прозерин), пиридостигмина бромид (Калимин), дистигмина бромид (Убретид), ривастигмин (Экселон), галантамина гидробромид (Нивалин), донепезила гидрохлорид, эдрофоний (Тензилон).

Ацетилхолинэстераза имеет два активных центра – анионный и эстеразный. Положительно заряженный четвертичный атом азота в молекуле ацетилхолина связывается с анионным центром, а углерод карбонильной группы – с эстеразным центром. В результате происходит гидролиз ацетилхолина с образованием холина и ацетилированного фермента (ковалентно связанного с ацетильной группой). Отщепление ацетильной группы и восстановление активности ацетилхолинэстеразы происходит очень быстро (весь процесс гидролиза ацетилхолина занимает порядка 100–150 мсек).

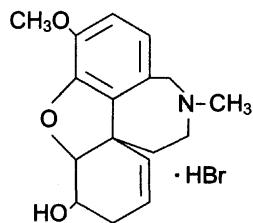
Многие антихолинэстеразные вещества (физостигмин, неостигмин, пиридостигмин, дистигмин, ривастигмин и некоторые другие) являются эфирами карбаминовой кислоты (карбаматами). Эти вещества подобно ацетилхолину связываются как с анионным, так и с эстеразным центрами ацетилхолинэстеразы и подвергаются гидролизу, при этом ацетилхолинэстераза оказывается ковалентно связанный с карбамильной группой. Гидролиз этой более прочной связи происходит медленнее – от 30 мин до нескольких часов. В основном препараты этой группы ингибируют ацетилхолинэстеразу в течение 3–6 ч. Другие обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (эдрофоний, галантамин, донепезил) связываются посредством нековалентных связей только с одним центром фермента и таким образом препятствуют его взаимодействию с ацетилхолином. Так, эдрофоний связывается с анионным центром ацетилхолинэстеразы при участии непрочных электростатических и водородных связей. Этот комплекс существует 5–10 мин, поэтому эдрофоний оказывает кратковременное антихолинэстеразное действие. Донепезил и галантамин обладают большим сродством к ферменту и действуют намного продолжительнее. Кроме того, донепезил и галантамин в отличие от эдрофония являются третичными аминами и проникают через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга.

Неостигмин является синтетическим соединением, содержащим четвертичный атом азота, и поэтому плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Обладает выраженной антихолинэстеразной активностью, усиливая и удлиняя действие ацетилхолина преимущественно в периферических холинергических синапсах. При применении неостигмина преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации. Неостигмин вызывает сужение зрачков (вследствие сокращения круговой мышцы радужки), что приводит к понижению внутриглазного давления (открывается угол передней камеры

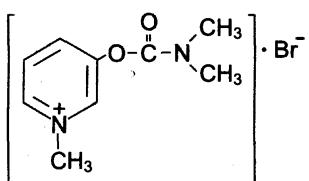
Четвертичные аммониевые соединения Третичные аммониевые соединения



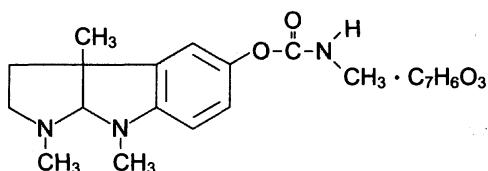
Неостигмина метилсульфат



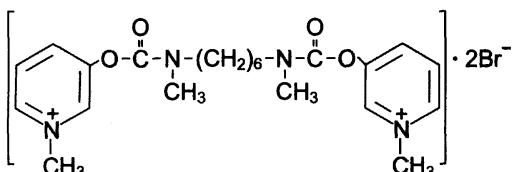
Галантамина гидробромид



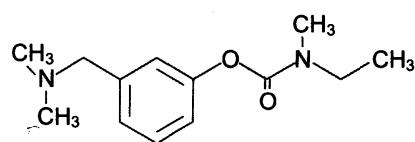
Пиридостигмина бромид



Физостигмина салицилат



Дистигмина бромид



Ривастигмин

глаза и облегчается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства в шлеммов канал). Неостигмин вызывает спазм аккомодации (вследствие сокращения цилиарной мышцы расслабляется циннова связка — хрусталик становится более выпуклым и глаз устанавливается на ближнюю точку видения). Неостигмин вызывает брадикардию и замедление атриовентрикулярной проводимости, повышает тонус бронхов, тонус и моторику ЖКТ, тонус и сократительную активность мочевого пузыря, матки, секрецию экзокринных желез. Кроме того, из эффектов, связанных со стимуляцией Н-холинорецепторов, отмечается облегчение нервно-мышечной передачи.

В клинической практике в основном используют стимулирующее действие неостигмина на тонус скелетных мышц и тонус гладких мышц ЖКТ и мочевого пузыря.

Основными показаниями к применению неостигмина являются:

- миастения (автоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к Н-холинорецепторам скелетных мышц, вследствие чего уменьшается их количество; проявляется мышечной слабостью и повышенной утомляемостью скелетных мышц, в тяжелых случаях возможно нарушение дыхания из-за ослабления сократимости дыхательных мышц); препарат назначают внутрь, под кожу и внутримышечно, при миастеническом кризе — внутривенно;

- послеоперационная атония кишечника и мочевого пузыря, вводят внутрь, под кожу или внутримышечно;

110 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

• в качестве антагониста куареподобных средств антидеполяризующего конкурентного типа действия для снятия остаточного нервно-мышечного блока вводят внутривенно;

- при глаукоме (применяют редко).

После приема внутрь неостигмин плохо всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 1–2%. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится в основном почками. Продолжительность действия составляет 2–4 ч. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, брадикардия, снижение артериального давления, повышение тонуса бронхов, подергивание скелетных мышц. Препарат противопоказан при эпилепсии, бронхиальной астме, брадикардии, выраженному атеросклерозе, стенокардии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Неостигмин включен в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных средств.

Пиростигмин действует подобно неостигмину, но более продолжительно (около 6 ч). Применяется при лечении миастении, а также при атонии кишечника и мочевого пузыря, препарат назначают внутрь и парентерально. Другой длительно действующий препарат, применяемый при миастении — амбенони хлорид (оксазил), оказывает эффект продолжительностью до 10 ч, назначают внутрь. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Дистигмин также является четвертичным аммониевым основанием и не проникает через гематоэнцефалический барьер. Применяется для профилактики и лечения послеоперационной атонии кишечника, мочевого пузыря, реже — при лечении миастении. Действует более продолжительно, чем неостигмин (до 20 ч). Препарат включен в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных средств.

Эдрофоний — короткодействующий препарат (продолжительность действия 5–15 мин), является четвертичным амином и оказывает в основном периферическое действие. Применяют для диагностики миастении, вводят внутривенно. Повышение тонуса скелетных мышц после введения препарата является признаком заболевания. Эдрофоний также используют для диагностики холинергического криза, вызванного передозировкой антихолинэстеразных средств при лечении миастении. При передозировке антихолинэстеразных средств вместо ожидаемого улучшения состояния отмечается мышечная слабость, связанная с чрезмерной деполяризацией постсинаптической мембранны, что препятствует передаче возбуждения в нервно-мышечных синапсах (деполяризационный блок). В такой ситуации введение эдрофония не вызывает повышения тонуса скелетных мышц и может даже усилить мышечную слабость. Эдрофоний применяют также в качестве антагониста куареподобных средств антидеполяризующего типа действия.

Физостигмин — алкалоид калабарских бобов, произрастающих в Западной Африке, был первым антихолинэстеразным веществом, который стали применять в медицинской практике. Поскольку физостигмин по структуре является третичным амином, он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и может использоваться как антидот при отравлении центрально действующими холиноблокаторами (например, атропином). Растворы физостигмина иногда используют в глазной практике при глаукоме как миотическое средство, облегчающее отток внутриглазной жидкости.

Кроме того, физостигмин послужил прототипом для создания средств, используемых при лечении болезни Альцгеймера. Это заболевание характеризуется прогрессирующей потерей памяти и развитием слабоумия, что связывают с атрофи-

ей нейронов коры и подкорковых структур мозга, в том числе подкорковых холинергических нейронов. При этом отмечается снижение концентрации ацетилхолина в тканях мозга, что послужило основанием для использования антихолинэстеразных средств.

Сам физостигмин в настоящее время при болезни Альцгеймера не применяется по причине непродолжительного действия и выраженных побочных эффектов, связанных со стимуляцией периферических холинорецепторов. Препарат такрин, ранее рекомендованный к применению при болезни Альцгеймера, в настоящее время имеет ограниченное использование, так как обладает многими побочными эффектами, наиболее серьезным из которых является нарушение функции печени.

Донепезил, галантамин и новый препарат ривастигмин имеют определенные преимущества. Эти вещества в меньшей степени ингибируют ацетилхолинэстеразу периферических тканей (скелетных мышц, внутренних органов), чем ацетилхолинэстеразу мозга, и поэтому вызывают менее выраженные побочные эффекты, связанные со стимуляцией периферических холинорецепторов. Кроме того, они не обладают характерной для такрина гепатотоксичностью. Препараты оказывают продолжительное антихолинэстеразное действие (донепезил назначают 1 раз, а галантамин и ривастигмин – 2 раза в сутки). Курсовое применение этих препаратов способствует улучшению памяти (когнитивных функций) и частично снижает другие проявления болезни Альцгеймера. Среди побочных эффектов отмечается тошнота, рвота, диарея, бессонница.

Галантамин, кроме того, назначают при параличах скелетных мышц, связанных с нарушениями ЦНС, например, при остаточных явлениях после перенесенного полиомиелита, при спастических формах церебрального паралича. Кроме того, препарат используют при атонии кишечника и мочевого пузыря, при миастении, вводят подкожно. Препарат также применяют как антагонист куареподобных средств антидеполяризующего конкурентного типа действия, вводят внутривенно.

При передозировке антихолинэстеразных средств обратимого действия применяют М-холиноблокаторы (например, атропин).

б) Антихолинэстеразные средства необратимого действия. К этой группе относятся фосфорорганические соединения (ФОС), которые ингибируют ацетилхолинэстеразу за счет образования ковалентных связей с эстеразным центром фермента. Эти связи очень прочные и гидролизуются очень медленно (в течение сотен часов). Поэтому ФОС ингибируют ацетилхолинэстеразу практически необратимо.

В медицинской практике ФОС применяют только местно, что связано с их высокой токсичностью. Препараты армина и экотиопат могут быть использованы в качестве миотических средств для снижения внутриглазного давления при глаукоме. Экотиопат – гидрофильное полярное соединение – плохо проникает через конъюнктиву и поэтому при его применении меньше опасность возникновения системных побочных эффектов. Продолжительность действия – около 4 сут. В отличие от других ФОС устойчив в водном растворе.

В основном ФОС используются с немедицинскими целями: для уничтожения насекомых в качестве инсектицидов (карбофос, тиофос) и в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов, гербицидов, дефолиантов. Некоторые ФОС являются боевыми отравляющими веществами (зоман). Поскольку ФОС обладают высокой липофильностью, они легко всасываются через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, с поверхности легких и поэтому нередко являются причиной отравлений.

112 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

При острых отравлениях ФОС наблюдаются миоз (сужение зрачков), потливость, повышенная саливация, спазм бронхов и повышение секреции бронхиальных желез, что проявляется ощущением удушья, брадикардия, которая сменяется тахикардией, снижение артериального давления, рвота, спастические боли в животе, диарея, психомоторное возбуждение. В более тяжелых случаях — подергивания мышц и судороги, резкое падение артериального давления, коматозное состояние. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

При попадании ФОС на кожу и слизистые оболочки следует быстро промыть их 5–6% раствором натрия гидрокарбоната, а при введении внутрь — промыть желудок и дать адсорбирующие и слабительные средства. Если вещество всосалось в кровь, для ускорения его выведения применяют форсированный диурез. Используют также гемодиализ, гемосорбцию, перitoneальный диализ.

Поскольку основные симптомы острого отравления ФОС вызваны стимуляцией М-холинорецепторов, для их устранения применяют М-холиноблокаторы, чаще всего атропин, который вводят внутривенно в больших дозах (2–4 мл 0,1% раствора). Применяют также реактиваторы холинэстеразы — вещества, восстанавливающие активность фермента.

Реактиваторы холинэстеразы содержат в молекуле оксимную группу (—NOH), которая обладает высоким сродством к атому фосфора. Они взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, дефосфорилируют фермент и таким образом восстанавливают его активность. Реактиваторы холинэстеразы эффективны только в течение нескольких часов после отравления. Это связано с изменением химических связей между ацетилхолинэстеразой и остатками ФОС («старением» комплекса), в результате чего этот комплекс становится более устойчивым к действию реактиваторов.

В качестве реактиваторов холинэстеразы применяют тримедоксим бромид (дипироксим), аллоксим и изонитрозин. Тримедоксим и аллоксим относятся к четвертичным аммониевым соединениям и поэтому плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Изонитрозин — третичный амин, хорошо проникает в ЦНС и устраняет не только периферические, но и центральные эффекты ФОС. Препараты используют в неотложной помощи в условиях стационара, вводят парентерально. Реактиваторы холинэстеразы не применяют при отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия.

Взаимодействие холиномиметиков и антихолинэстеразных средств с другими лекарственными средствами

Холиномиметики. Антихолинэстеразные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Пилокарпин	М-холиноблокаторы	Снижение или устранение эффектов пилокарпина
Ацеклидин	М-холиноблокаторы	Снижение или устранение эффектов ацеклидина
Неостигмин	М-холиноблокаторы Хинидин Трициклические антидепрессанты Бета-адреноблокаторы	Снижение или устранение эффектов неостигмина Усиление брадикардии

Окончание таблицы

1	2	3
	Куареподобные средства антидеполяризующего конкурентного типа действия Куареподобные средства деполяризующего типа действия	Ослабление или устранение миорелаксирующего действия куареподобных средств Усиление миорелаксирующего действия куареподобных средств

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Пилокарпина гидрохлорид (<i>Pilocarpini hydrochloridum</i>)	Пилокар	Флаконы по 5–10 мл 1–2% раствора. Тюбик-капельница по 1,5 мл 1% раствора	После инстилляции раствора пилокарпина в конъюнктивальный мешок следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания препарата в кровь
		Мазь глазная 1% и 2%	Мазь закладывают за веки на ночь
		Пленки глазные (содержат по 0,0027 г пилокарпина)	После закладывания пленок за нижнее веко следует удержать глаз в неподвижном состоянии в течение 30–60 мин, пока произойдет смачивание пленки слезной жидкостью и переход ее в эластичное состояние. Пропущенное применение: инстилировать раствор пилокарпина как можно скорее; не делать этого, если до следующего введения осталось мало времени, в дальнейшем инстилировать по предложенной схеме. После применения пилокарпина тщательно вымыть руки. Хранить препараты пилокарпина в недоступном для детей месте
Ацеклидин (Aeclidinum)	Ацеклидин	Порошок. Ампулы по 1–2 мл 0,2% раствора	Глазные формы ацеклидина – см. пилокарпин
Неостигмина метилсульфат (<i>Neostigmini methylsulfas</i>)	Прозерин	Порошок. Таблетки по 0,015 г. Ампулы по 1 мл 0,05% раствора. Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (для детей), 60 г	Препарат принимают внутрь за 30 мин до еды. Пропущенная доза: принять пропущенную дозу как можно скорее; не делать этого, если до следующего введения осталось мало времени, не принимать двойные дозы. В период лечения следует воздержаться от

Окончание таблицы

1	2	3	4
			вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых реакций
Галантамина гидробромид (Galanthamini hydrobromidum)	Нивалин	Ампулы по 1 мл 0,1, 0,25, 0,5 и 1% раствора	Начинают лечение с малых доз, которые постепенно увеличивают
Пиридостигмина бромид (Pyridostigmin bromidum)	Калимин	Таблетки и драже по 0,06 г. Ампулы по 1 мл 0,5% раствора	В период лечения следует воздержаться от вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых реакций
Дистигмина бромид (Distigmini bromidum)	Убретид	Таблетки по 0,0005 г. Ампулы по 1 мл 0,05% раствора	Внутрь препарат принимают 1 раз в день за 30 мин до завтрака. В период лечения следует воздержаться от вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых психических и физических реакций

8.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

К препаратам этой группы относятся вещества, блокирующие М-холинорецепторы (М-холиноблокаторы), Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (гангиоблокаторы) и вещества, блокирующие Н-холинорецепторы скелетных мышц (кураподобные средства).

8.2.1. М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы блокируют М-холинорецепторы, локализованные на мембране клеток эффекторных органов, и таким образом препятствуют их взаимодействию с ацетилхолином. Поскольку М-холинорецепторы располагаются главным образом в органах и тканях, получающих парасимпатическую иннервацию, М-холиноблокаторы, устранивая ее влияние, вызывают эффекты, противоположные эффектам возбуждения парасимпатической нервной системы.

М-холиноблокаторы вызывают:

- расширение зрачков (мидриаз);
- паралич аккомодации (глаз устанавливается на дальнюю точку видения);
- повышение частоты сокращений сердца (тахикардия);
- повышение атриовентрикулярной проводимости;
- снижение тонуса гладких мышц бронхов;
- снижение тонуса и моторики ЖКТ и мочевого пузыря;
- уменьшение секреции бронхиальных и пищеварительных желез.

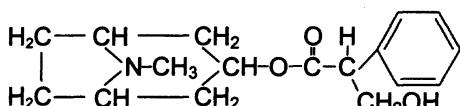
Кроме того, М-холиноблокаторы устраниют влияние симпатической системы на секрецию потовых желез, получающих симпатическую холинергическую иннервацию, и таким образом уменьшают их секрецию.

Препараты М-холиноблокаторов:

атропина сульфат, скополамина гидробромид, платифилина гидротартрат, гоматропина гидробромид, пирензепин (Гастроцепин), ипратропия бромид (Атровент), тровентол, тропикамид (Мидриазил).

Среди М-холиноблокаторов выделяют вещества растительного происхождения и синтетические соединения.

К веществам растительного происхождения относятся алкалоиды тропанового ряда, полученные из растений семейства пасленовых (*Solanaceae*): красавки (*Atropa belladonna*), белены (*Hyoscyamus niger*), дурмана (*Datura stramonium*) и скополии (*Scopolia carniolica*). Главным алкалоидом этих растений является L-гиосциамин, который при выделении превращается в рацемическую смесь L- и D-гиосциамина – атропин. Атропин по химической структуре является сложным эфиром тропина и D,L-троповой кислоты и относится к третичным аминам (липофильным неполярным соединениям), получен синтетическим путем. В тех же растениях содержится другой алкалоид с М-холиноблокирующей активностью – сложный эфир скопина и троповой кислоты скополамин (α -гиосцин). Из крестовника широколистного (*Senecio plattyphyllos*) выделен алкалоид платифиллин (производное метилпирролизидина).



Атропин

Атропин является наиболее известным М-холиноблокатором, поэтому другие препараты этой группы часто называют атропиноподобными средствами.

Атропин блокирует M_1 - , M_2 - и M_3 -подтипы холинорецепторов и устраняет влияние парасимпатической иннервации на многие органы и ткани. Поэтому он обладает широким спектром фармакологического действия.

Блокируя M_3 -холинорецепторы круговой мышцы радужной оболочки, атропин вызывает ее расслабление, вследствие чего происходит расширение зрачков (мидриаз). Он также вызывает расслабление ресничной (цилиарной) мышцы. Это приводит к натяжению цинновой связки, вследствие чего происходит уменьшение кривизны хрусталика (снижается его преломляющая способность) — глаз устанавливается на дальнюю точку видения. Такое состояние называется параличом аккомодации. При расширении зрачков и расслаблении цилиарной мышцы нарушается отток внутриглазной жидкости и у больных глаукомой может повыситься внутриглазное давление. Поэтому атропин и другие M -холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме.

Атропин блокирует M_2 -холинорецепторы сердца и, устранив тормозное влияние блуждающего нерва (вагуса) на синоатриальный узел, повышает его автоматизм – возникает тахикардия. Так как атропин стимулирует центры блуждающего нерва в ЦНС, тахикардии может предшествовать кратковременная брадикардия. Уменьшение тормозного влияния вагуса на атриовентрикулярный узел приводит к повышению атриовентрикулярной проводимости.

Блокируя M_3 -холинорецепторы гладкомышечных клеток, атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря, желчевыводящих протоков и снижает их тонус и моторику ЖКТ. Атропин блокирует M_1 -холинорецепторы

116 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

экзокринных желез (желез внешней секреции) и уменьшает секрецию бронхиальных, слюнных желез, желез желудка и поджелудочной железы, слезных, носоглоточных и потовых желез.

Атропин блокирует M_1 -холинорецепторы энteroхромаффиноподобных клеток желудка и таким образом уменьшает выделение гистамина, который стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка. В результате секреция хлористоводородной кислоты снижается.

Атропин блокирует неиннервируемые M_3 -холинорецепторы эндотелия сосудов, но при этом не вызывает изменения тонуса сосудов. Однако он препятствует взаимодействию рецепторов с M -холиномиметическими веществами и устраняет их сосудорасширяющее действие. Многие из этих эффектов атропина (и других M -холиноблокаторов) используются в медицинской практике.

Способность атропина вызывать расширение зрачков используется в офтальмологии для исследования глазного дна, а также для лечения воспалительных заболеваний (ириты, иридоциклиты), так как при расширении зрачков снижается опасность образования спаек между радужкой и капсулой хрусталика. Вызванный атропином паралич аккомодации позволяет использовать его для определения истинной рефракции глаза (определение преломляющей способности хрусталика). После инстилляции в глаз 0,5–1% раствора атропина максимальное расширение зрачка наблюдается через 30–40 мин и сохраняется до 7–10 дней. Паралич аккомодации наступает через 1–3 ч и длится несколько дней. Менее продолжительное действие на глаз оказывают гоматропин (1–3 дня), циклопентолат (20–24 ч), тропикамид (около 4 ч). Эти препараты используют главным образом в офтальмологии.

В связи со способностью повышать атриовентрикулярную проводимость, атропин применяется при атриовентрикулярном блоке вагусного происхождения. Используют его также при синусовой брадикардии.

Так как атропин понижает тонус бронхов и уменьшает секрецию бронхиальных желез, он может применяться при бронхиальной астме. Однако в настоящее время при бронхиальной астме используют в основном другие M -холиноблокаторы: ипратропия бромид и тропентол, которые вводят ингаляционно. Эти вещества являются четвертичными аммониевыми соединениями. В отличие от атропина они плохо всасываются в кровь с поверхности легких, вследствие чего практически не вызывают системных побочных эффектов.

Уменьшение секреции хлористоводородной кислоты (HCl) париетальными клетками желудка позволяет использовать атропин и некоторые другие M -холиноблокаторы при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Это действие атропина связано с блокадой нескольких подтипов M -холинорецепторов, в том числе M_3 -холинорецепторов париетальных клеток, секретирующих HCl , и M_1 -холинорецепторов энteroхромаффиноподобных клеток желудка, которые выделяют гистамин (гистамин стимулирует секрецию HCl париетальными клетками). В настоящее время из препаратов этой группы при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в основном используется избирательный блокатор M_1 -холинорецепторов –pirenzepin. Пирензепин снижает секрецию HCl в меньшей степени, чем атропин, но в отличие от атропина практически не вызывает побочных эффектов, связанных с блокадой M_2 - и M_3 -холинорецепторов.

Атропин снижает тонус гладких мышц и обладает сильным спазмолитическим действием, поэтому он применяется при болезненных спазмах гладкомышечных органов (коликах): спазмах кишечника (кишечная колика), желчных протоков (печеночная колика); в меньшей степени атропин эффективен при почечной колике.

Атропин применяют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями, при этом атропин, блокируя M_2 -холинорецепторы сердца, предупреждает рефлекторную брадикардию и возможность рефлекторной остановки сердца. Полезной также является способность атропина уменьшать секрецию слюнных и бронхиальных желез.

Атропин используется как специфический антидот при отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами.

Кроме того, атропин, проникая через гематоэнцефалический барьер, блокирует М-холинорецепторы экстрапирамидной системы и может уменьшать проявления болезни Паркинсона: трепор, ригидность, гипокинезию. В настоящее время в качестве противопаркинсонических средств используются центральные М-холиноблокаторы: тригексифенидил (циклогексил), бипериден (акинетон) (см. гл. «Противопаркинсонические средства»), которые преимущественно блокируют М-холинорецепторы ЦНС и в отличие от атропина оказывают менее выраженные периферические побочные эффекты.

Применяют атропин в виде атропина сульфата внутрь, парентерально и местно (в виде глазных лекарственных форм). Внутрь назначают за 30–40 мин до еды. Атропин хорошо всасывается из кишечника и быстро проникает в ЦНС (в течение 30–60 мин). Метаболизируется в печени путем гидролиза с образованием тропина и троповой кислоты. Период полуэлиминации составляет 2 ч. Выводится почками (около 30–50% в неизмененном виде). Продолжительность при введении внутрь составляет 4–6 ч. При применении атропина возникают следующие побочные эффекты, связанные с блокадой М-холинорецепторов в различных органах и тканях:

- сухость во рту вследствие снижения секреции слюнных желез;
- нарушение близкого видения вследствие паралича аккомодации;
- тахикардия;
- обстipation вследствие снижения тонуса и перистальтики ЖКТ и повышения тонуса сфинктеров;
- нарушение мочеиспускания вследствие снижения тонуса и моторики стенки мочевого пузыря и повышения тонуса сфинктера.

У больных глаукомой атропин вызывает повышение внутриглазного давления, поэтому он противопоказан при глаукоме. Вследствие задержки мочеиспускания атропин противопоказан при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В больших дозах атропин вызывает эффекты, связанные со стимулирующим действием на ЦНС: двигательное и психическое возбуждение, сильное беспокойство, нарушение памяти, координации. Эти эффекты возникают в основном при отравлении атропином. Кроме того, для отравления атропином характерны: расширенные зрачки и ухудшение зрения, фотофобия (светобоязнь), сухость слизистых оболочек полости рта, носоглотки, что может привести к нарушению глотания и речи, сухость и покраснение кожи и повышение температуры тела (вследствие нарушения потоотделения и теплоотдачи, в основном бывает у детей), тахикардия, головная боль, головокружение, задержка мочеиспускания. В тяжелых случаях возникают зрительные и слуховые галлюцинации, бред, возможны судороги, которые сменяются состоянием угнетения и комой. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Частой причиной отравления, в особенности у детей, бывает употребление растений, содержащих атропин (красавка, дурман, белена). Для устранения эффектов атропина парентерально вводят антихолинэстеразные средства, проникающие в ЦНС (физостигмин). Другие меры при отрав-

118 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

лении атропином состоят в промывании желудка и назначении солевых слабительных, энтеросорбентов (активированный уголь), танина (можно крепкий чай); для удаления вещества из крови используют гемосорбцию, форсированный диурез. При сильном возбуждении применяют дiazепам или барбитураты короткого действия. При необходимости – искусственное дыхание.

Препараты красавки (белладонны) содержат атропин. Применяют в виде настойки и экстрактов (сухой и густой) главным образом в качестве спазмолитических средств при болезненных спазмах гладких мышц ЖКТ, желчевыводящих протоков и других гладкомышечных органов.

Препараты красавки входят в состав таблеток «Бекарбон», «Бесалол», «Бепасал», «Беллалгин»; свечей «Бетиол», «Анузол»; капель Зеленина; препарата «Солутан» и др.

Скополамин (α -гиосцин) – алкалоид, который содержится в тех же растениях, что и атропин, по химической структуре близок к атропину, является сложным эфиром скопина и троповой кислоты. Скополамин вызывает эффекты, связанные с блокадой М-холинорецепторов как в периферических органах и тканях, так и в ЦНС (проникает через гематоэнцефалический барьер). Периферические эффекты скополамина сходны с эффектами атропина. В то же время центральные эффекты существенно различаются. Скополамин в отличие от атропина в терапевтических дозах вызывает выраженное угнетающее действие на ЦНС. Обычно это проявляется в виде общего успокоения, сонливости, возможна амнезия (ухудшение памяти). Применение скополамина в клинической практике во многом связано с особенностями его действия на ЦНС. Используют его способность угнетать вестибулярные центры при вестибулярных расстройствах, проявляющихся в виде головокружений, тошноты, рвоты, нарушения равновесия, а также для профилактики морской и воздушной болезни. Скополамин входит в состав таблеток «Аэрон», которые принимают перед полетом или морским путешествием, действие их продолжается 6 ч. Для обеспечения более длительного действия скополамина используют специальные трансдермальные терапевтические системы доставки, которые представляют из себя накожные пластыри (приклеиваются на здоровую кожу за ухом), выделяющие скополамин в течение 48–72 ч.

Скополамин применяют для премедикации перед хирургическими операциями, чтобы предотвратить возникновение рефлекторной брадикардии и уменьшить секрецию слюнных и бронхиальных желез. При этом полезным также оказывается успокаивающее действие скополамина. В токсических дозах скополамин подобно атропину может вызвать возбуждение ЦНС и коматозное состояние.

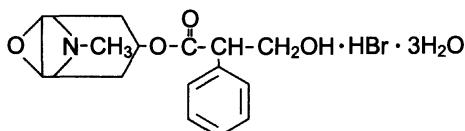
Платифиллин гидротартрат – алкалоид крестовника широколистного (*Senecio plattyphyllus*), третичное аммониевое основание, хорошо всасывается в кишечнике и проникает через гематоэнцефалический барьер. По М-холиноблокирующему действию менее активен, чем атропин. Обладает прямым миотропным спазмолитическим действием (расслабляющее действие оказывает непосредственно на гладкие мышцы внутренних органов и кровеносных сосудов), вследствие чего расширяет сосуды и несколько снижает артериальное давление. Действие на зрачки менее продолжительное, чем у атропина и гоматропина. Применяют платифиллин при спазмах гладкомышечных органов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах сосудов головного мозга и периферических сосудов, в офтальмологии для расширения зрачков.

Гоматропин – синтетическое атропиноподобное вещество, сложный эфир тропина и миндальной кислоты, относится к третичным аминам. По фармаколо-

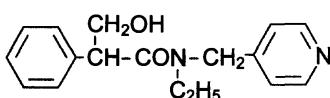
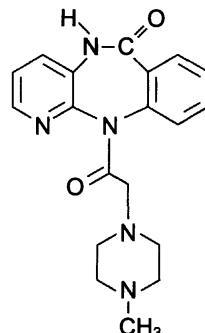
гическим свойствам близок к атропину, но отличается меньшей активностью и меньшей продолжительностью действия. Применяется в офтальмологической практике для расширения зрачков.

Пирензепин блокирует преимущественно M_1 -холинорецепторы и применяется в качестве антисекреторного средства при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. главу 30 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения»).

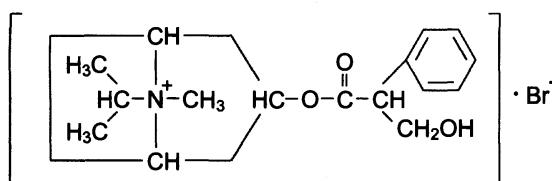
Ипратропия бромид, блокируя M_3 -холинорецепторы гладких мышц бронхов и бронхиальных желез, оказывает выраженное бронхорасширяющее действие и уменьшает секрецию желез. Применяют при обструктивных заболеваниях дыхательных путей (в том числе при бронхиальной астме). Максимальный эффект развивается через 30–60 мин после ингаляционного введения ипратропия бромида и сохраняется в течение 3–6 ч. При ингаляционном введении мало всасывается со слизистой оболочки дыхательных путей в кровь. Побочные эффекты: сухость во рту и повышение вязкости мокроты.



Скополамина гидробромид



Пирензепин



Ипратропия бромид

Тропикамид применяется только в офтальмологии. Блокируя M -холинорецепторы круговой мышцы радужки и цилиарной мышцы, вызывает мидриаз и паралич аккомодации. Действие наступает быстро – через 5–10 мин и продолжается до 6 ч. Тропикамид хорошо всасывается со слизистой оболочки слезного канала в кровь и может оказывать нежелательные системные эффекты: головную боль, тахикардию, сухость во рту. Противопоказан при глаукоме.

Взаимодействие M -холиноблокаторов с другими лекарственными средствами

М-холиноблокаторы	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Атропин	Антациды Активированный уголь	Снижение всасывания атропина

Окончание таблицы

1	2	3
	Кетоконазол	Снижение всасывания кетоконазола из ЖКТ
Атропин и другие М-холиноблокаторы	Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, хинидин и другие препараты с антихолинергической активностью	Повышение риска антихолинергических побочных эффектов
	М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства	Уменьшение или устранение эффектов взаимодействующих веществ

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Атропина сульфат (Atropini sulfas)	Атропин	Порошок. Таблетки по 0,0005 г. Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 0,1% раствора. Мазь глазная 1%. Пленки глазные, содержащие по 1,6 мг атропина сульфата	Внутрь препарат назначают за 30–40 мин до еды. При появлении сухости во рту рекомендуется использовать леденцы или жевательную резинку. При инстилляции в глаза раствора атропина следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания атропина в системный кровоток. После применения атропина тщательно вымыть руки. Пропущенная доза: принять пропущенную дозу как можно скорее; не принимать ее вообще, если до следующего приема осталось мало времени; не принимать двойных доз. Хранить препарат в недоступном для детей месте
Платифиллина гидратартрат (Platiphyllini hydrotartras)		Порошок. Таблетки по 0,005 г. Ампулы по 1 мл 0,2% раствора	Внутрь принимают за 30–40 мин до еды
Ипратропия бромид (Ipratropii bromidum)	Атровент	Аэрозоль для ингаляций	При появлении сухости во рту рекомендуется применять жевательную резинку, не содержащую сахар. Пропущенная доза: при регулярном применении препарата принять пропущенную дозу как можно скорее; оставшиеся в этот день дозы принимать по обычной схеме
Тропикамид (Tropicamidum)	Мидриацил	Флаконы по 15 мл 0,5–1% раствора	При инстилляции в глаза следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания тропикамида в системный кровоток. Во время применения нельзя носить мягкие контактные линзы

8.2.2. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы блокируют Н-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев и таким образом нарушают передачу возбуждения с преганглионарных на постгангионарные волокна. В результате уменьшается или устраняется влияние как симпатической, так и парасимпатической иннервации на эффекторные органы и ткани. Кроме того, ганглиоблокаторы блокируют Н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, уменьшая выделение адреналина и норадреналина, а также Н-холинорецепторы каротидных клубочков, что препятствует рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров.

Блокада ганглиев симпатической системы приводит к уменьшению стимулирующего влияния симпатической системы на сердце и тонус сосудов (артерий и вен), при этом снижается ударный объем, расширяются артерии и вены – в результате снижается артериальное и венозное давление. Уменьшение выделения адреналина и норадреналина надпочечниками под влиянием ганглиоблокаторов также способствует снижению артериального и венозного давления.

Блокада ганглиев парасимпатической системы приводит к нарушению аккомодации (паралич аккомодации), учащению сокращений сердца (тахикардия), понижению тонуса гладких мышц ЖКТ и мочевого пузыря, угнетению секреции слюнных, бронхиальных желез, желез желудка и кишечника. В отличие от М-холиноблокаторов ганглиоблокаторы в меньшей степени расширяют зрачки и не оказывают существенного влияния на тонус бронхов.

В настоящее время в медицинской практике используется в основном гипотензивное действие ганглиоблокаторов. Препараты этой группы применяют для купирования гипертензивных кризов (быстрого снижения давления), при отеке легких на фоне повышенного артериального давления, при спазме периферических сосудов. Ганглиоблокаторы короткого действия используют при хирургических операциях для управляемой гипотензии. Вещества вводят внутривенно капельно, при этом снижение артериального давления способствует уменьшению кровотечения из сосудов операционного поля, а при нейрохирургических операциях препятствует развитию отека мозга. Кроме того, таким образом можно уменьшить нежелательные рефлекторные реакции на сердце и сосуды, которые возникают во время операции.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов в основном связаны с блокадой симпатических и парасимпатических ганглиев. Так, расширение венозных сосудов, связанное с блокадой симпатических ганглиев, является причиной ортостатической гипотензии – резкого снижения артериального давления при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное. В результате может возникнуть обморок. Для предупреждения этого побочного эффекта после введения ганглиоблокатора больным рекомендуется лежать не менее 1,5–2 ч. Побочными эффектами ганглиоблокаторов, связанными с блокадой парасимпатических ганглиев, являются мидриаз, паралич аккомодации, сухость во рту, тахикардия, снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря. Снижение моторики кишечника приводит к обструкции и даже может быть причиной паралитического илеуса (непроходимости кишечника), а снижение тонуса мочевого пузыря приводит к задержке мочеиспускания. При таких осложнениях вводят М-холиномиметические (ацеклидин) или антихолинэстеразные (неостигмин) средства. В связи с выраженным побочными эффектами ганглиоблокаторы не используют длительно.

122 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

При передозировке ганглиоблокаторов развивается гипотензия, для устранения которой применяют α -адреномиметики, повышающие артериальное давление. Показано применение аналептических средств, восстанавливающих дыхание.

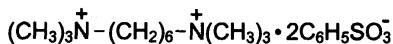
Ганглиоблокаторы противопоказаны при выраженной гипотензии, шоке, инфаркте миокарда, поражениях печени и почек. Ганглиоблокаторы нельзя применять у больных с закрытоугольной глаукомой, так как в связи с расширением зрачка происходит ухудшение оттока жидкости из передней камеры глаза, что может привести к повышению внутриглазного давления. В связи с замедлением тока крови ганглиоблокаторы противопоказаны при повышенной склонности к тромбообразованию.

По химической структуре ганглиоблокаторы подразделяют на:

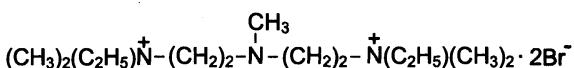
Бис-четвертичные аммониевые соединения: гексаметония бензосульфонат (Бензогексоний), азаметония бромид (Пентамин), трепирияйодид (Гигроний).

Сульфониевое соединение: триметафана камфорсульфонат (Арфонад).

Третичные амины: пемпидина тозилат (Пирилен).



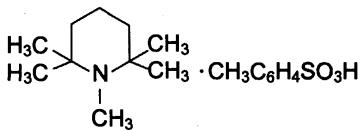
Гексаметония бензосульфонат



Азаметония бромид

Бис-четвертичные аммониевые соединения и сульфониевое соединение являются гидрофильными полярными веществами и поэтому плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта и не проникают через гематоэнцефалический барьер. Они различаются по длительности действия. Гексаметоний и азаметоний при внутримышечном и подкожном введении действуют 2–3 ч и в основном применяются для купирования гипертензивных кризов. Триметафан и гигроний вызывают кратковременный эффект продолжительностью 10–20 мин. Поэтому эти препараты вводят внутривенно капельно для управляемой гипотензии.

Наиболее продолжительным действием (8–10 ч) обладает пемпидина тозилат.



Пемпидина тозилат

Это третичное аммониевое соединение (липофильное неполярное вещество), которое хорошо всасывается при приеме внутрь и проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому при длительном применении может вызвать нежелательные побочные эффекты со стороны ЦНС. В настоящее время препарат применяют редко.

Взаимодействие ганглиоблокаторов с другими лекарственными средствами

Ганглиоблокаторы	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Азаметония бромид	Трициклические антидепрессанты, фенилэфрин, эфедрин	Уменьшение гипотензивного эффекта

Окончание таблицы

1	2	3
Гексаметония бензосульфонат	Другие антигипертензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Гексаметония бензосульфонат (Hexamethonii benzosulfonas)	Бензогексоний	Таблетки по 0,1 и 0,25 г. Ампулы по 1 мл 2,5% раствора	Для предупреждения ортостатической гипотензии больные после введения препаратов должны лежать в течение 1,5–2 ч
Азаметония бромид (Azamethonii bromidum)	Пентамин	Ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора	
Триперия йодид (Triperii iodidum)	Гигроний	Флаконы и ампулы по 0,1 г (растворяют перед употреблением)	
Пемпидина тозилат (Pempidini tosylas)	Пирилен	Таблетки по 0,005 г	

8.2.3. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы

Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы, вызывают расслабление скелетных мышц (миорелаксацию) вследствие блокады передачи нервных импульсов с двигательных нервов на мышцы. Препараты этой группы называются также миорелаксантами периферического действия, в отличие от веществ, которые вызывают расслабление скелетных мышц, действуя на ЦНС (миорелаксанты центрального действия, см. бензодиазепины, стр. 230).

В зависимости от механизма нервно-мышечного блока выделяют миорелаксанты антидеполяризующего (недеполяризующего) действия и миорелаксанты деполяризующего действия.

Миорелаксанты антидеполяризующего действия

Вещества этой группы блокируют Н-холинорецепторы, локализованные на концевой пластинке скелетных мышц, и препятствуют их взаимодействию с ацетилхолином, в результате чего ацетилхолин не вызывает деполяризацию мембраны мышечных волокон — мышцы не сокращаются. Такое состояние называется нервно-мышечным блоком. Однако при повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели (например, при применении антихолинэстеразных

124 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

средств) ацетилхолин конкурентно вытесняет миорелаксант из связи с Н-холинорецептором и вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны — происходит восстановление нервно-мышечной передачи. Вещества, действующие подобным образом, называются *миорелаксантами антидеполяризующего конкурентного действия*.

Первым препаратом этой группы был алкалоид тубокурарин — основное действующее вещество стрельного яда куараре. В состав этого яда входят экстракты южноамериканских растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*. Индейцы Южной Америки использовали куараре во время охоты на животных, смазывая им на конечники стрел. Куараре, попав в организм животного, вызывало паралич скелетных мышц и животное теряло способность двигаться, но его мясо было пригодно к употреблению в пищу. Впоследствии было установлено, что по химической структуре тубокурарин является четвертичным аммониевым соединением и не всасывается из ЖКТ.

Вещества, близкие тубокурарину по действию, стали называть *куарареподобными средствами*. Большинство куарареподобных средств, так же как тубокурарин, относятся к четвертичным аммониевым соединениям. В молекуле большинства веществ имеются два положительно заряженных атома азота (катионные центры), которые и взаимодействуют с анионными структурами Н-холинорецепторов скелетных мышц, вызывая нервно-мышечный блок.

Антидеполяризующие миорелаксанты в основном относятся к двум химическим группам:

- бензилизохинолины (тубокурарин, атракурий, мивакурий);
- аминостероиды (пипекуроний, векуроний, рокуроний).

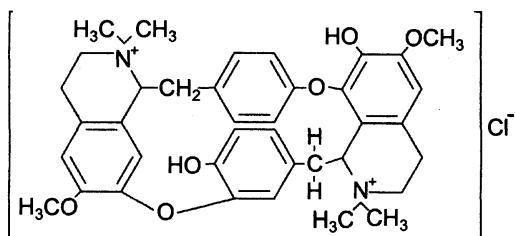
В зависимости от продолжительности вызываемого ими нервно-мышечного блока выделяют препараты: длительного действия (30 мин и более) — тубокурарин, пипекуроний; средней продолжительности действия (20–30 мин) — атракурий, векуроний, рокуроний; короткого действия (10 мин) — мивакурий.

Продолжительность действия куарареподобных средств в основном определяется характером их элиминации. Наиболее продолжительно действуют вещества, которые главным образом выделяются почками (пипекуроний). Вещества средней продолжительности действия в большей степени выделяются вместе с желчью в неизмененном виде и в виде метаболитов (векуроний и рокуроний), или подвергаются спонтанному гидролизу в плазме крови (атракурий). Короткое действие мивакурия связано с тем, что он быстро разрушается холинэстеразой плазмы крови (псевдохолинэстераза).

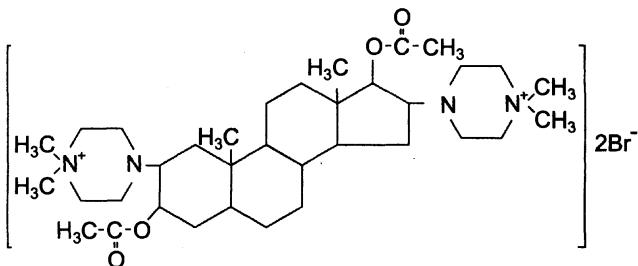
Куарареподобные средства используются для расслабления скелетных мышц при хирургических операциях. Под действием куарареподобных средств мышцы расслабляются в следующей последовательности: сначала мышцы лица, гортани, шеи, затем мышцы конечностей, туловища и в последнюю очередь дыхательные мышцы — наступает остановка дыхания. При выключении дыхания больного переводят на искусственную вентиляцию легких.

Кроме того, куарареподобные средства применяют для устранения тонических судорог при столбняке и при отравлении стрихнином. При этом расслабление скелетных мышц способствует устранению судорог.

Побочные эффекты некоторых куарареподобных средств (тубокурарин, атракурий, мивакурий) связаны главным образом с их способностью высвобождать гистамин. Это может быть причиной гипотензии, бронхоспазма, покраснения кожи, а также реже — других анафилактоидных реакций. В большей степени высвобождению гистамина способствует тубокурарин. Способность высвобождать



d-Тубокурарина хлорид



Пипекуруния бромид

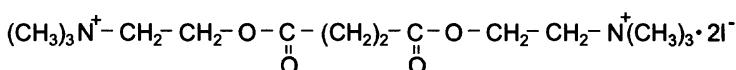
гистамин практически отсутствует у препаратов из группы аминостероидов, но некоторые из них (панкуроний, рокуроний) оказывают умеренное ваголитическое действие (возможна тахикардия).

Антагонистами миорелаксантов антидеполяризующего действия являются антихолинэстеразные средства. Угнетая активность ацетилхолинэстеразы, они предотвращают гидролиз ацетилхолина и таким образом увеличивают его концентрацию в синаптической щели. Ацетилхолин вытесняет препарат из связи с Н-холинорецепторами, что приводит к восстановлению нервно-мышечной передачи. Антихолинэстеразные средства (в частности, неостигмин) применяют для прерывания нервно-мышечного блока или устранения остаточных явлений после введения антидеполяризующих мышечных релаксантов.

Миорелаксанты деполяризующего действия

Суксаметония йодид (Дитилин, Листенон, Миорелаксин)

Суксаметония йодид по химическому строению представляет собой удвоенную молекулу ацетилхолина.



Суксаметония йодид

Суксаметоний взаимодействует с Н-холинорецепторами, локализованными на концевой пластинке скелетных мышц, подобно ацетилхолину и вызывает деполяризацию постсинаптической мембрани. При этом мышечные волокна сокращаются, что проявляется в виде отдельных подергиваний скелетных мышц — фасцикуляций. Однако в отличие от ацетилхолинэстеразе (он гидролизуется только холинэстеразой плазмы крови) и поэтому практически не разрушается в синаптической щели. В результате суксаметоний вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембрани концевой пластинки. Это приводит к нарушению нервно-мышечной

126 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

передачи и расслаблению скелетных мышц. При этом выделяющийся в синаптическую щель ацетилхолин лишь усиливает деполяризацию мембраны и углубляет нервно-мышечный блок.

Антихолинэстеразные средства не устраняют действие суксаметония (не являются его антагонистами). Более того, подавляя активность ацетилхолинэстеразы и холинэстеразы плазмы крови, они усиливают и удлиняют его действие.

Суксаметоний применяется при интубации трахеи, эндоскопических процедурах (бронхо-, эзофаго-, цистоскопии), кратковременных операциях (наложение швов на брюшную стенку, вправление вывихов, репозиция костных отломков), для устранения тонических судорог при столбняке.

После внутривенного введения суксаметония его миопаралитическое действие начинается через 30 с–1 мин, и продолжается до 10 мин. Такое кратковременное действие препарата связано с его быстрым разрушением псевдохолинэстеразой плазмы крови (образуются холин и янтарная кислота). При генетической недостаточности этого фермента действие суксаметония может продолжаться до 2–6 ч. Миорелаксирующее действие препарата можно прекратить переливанием свежей цитратной крови, которая содержит активную псевдохолинэстеразу.

Побочные эффекты: послеоперационные мышечные боли (что связывают с микротравмами мышц во время их фасцикуляций), угнетение дыхания (апноэ), гиперкалиемия и аритмии сердца, гипертензия, повышение внутриглазного давления, рабдомиолиз и миоглобинемия, гипертермия. Суксаметоний противопоказан при глаукоме, нарушении функции печени, анемии, беременности, злокачественной гипертермии, в грудном возрасте.

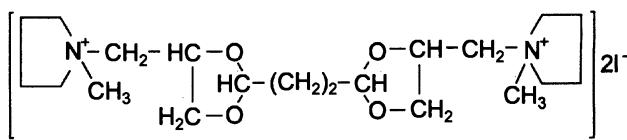
Сравнительные характеристики миорелаксантов антидеполяризующего и деполяризующего действия приведены в таблице 8.2.

Таблица 8.2. Сравнительные характеристики миорелаксантов антидеполяризующего и деполяризующего действия

Показатели	Антидеполяризующие миорелаксанты	Деполяризующие миорелаксанты
Механизм развития нервно-мышечного блока	Блокада Н-холинорецепторов концевой пластинки скелетных мышц, устранение деполяризующего действия ацетилхолина	Стойкая деполяризация постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса
Фазы действия	Фаза расслабления	Фаза мышечной фасцикуляции Фаза расслабления
Влияние антихолинэстеразных средств	Устранение нервно-мышечного блока	Усиление и удлинение нервно-мышечного блока

Диоксоний является препаратом смешанного типа действия.

Диоксоний сочетает в себе свойства деполяризующих и недеполяризующих миорелаксантов. Сначала он вызывает кратковременную деполяризацию, которая сменяется недеполяризующим блоком.



Диоксоний

Вводят диоксоний внутривенно. Мышечное расслабление наступает через 1–3 мин и продолжается 20–40 мин.

Куареподобные препараты применяются только в условиях стационара и самостоятельное введение их больными недопустимо.

Взаимодействие миорелаксантов периферического действия с другими лекарственными средствами

Куареподобные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Атракурий, другие антидеполяризующие миорелаксанты	Аминогликозиды, линкомицин, клиндамицин и некоторые другие антибиотики, соли магния, антагонисты кальция, лидокаин, новокаин. Средства для ингаляционного наркоза: изофлуран, энфлуран	Усиление и удлинение миорелаксирующего действия
	Антихолинэстеразные средства	Уменьшение или полное устранение миорелаксирующего действия
Суксаметоний (дитилин)	Аминогликозиды, лидокаин, новокаин, хинидин, соли магния и лития	Удлинение миорелаксирующего действия
	Антихолинэстеразные средства	Усиление и удлинение миорелаксирующего действия
	Наркотические анальгетики	Усиление угнетающего действия на дыхание

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска
Тубокуарина хлорид (Tubocurarini chloridum)	Тубокуран	Ампулы по 1, 5 мл 1% раствора
Атракурия бисилат (Atracurii besilas)	Тракриум	Ампулы по 5 и 2, 5 мл 1% раствора
Пипекурония бромид (Pipescuronii bromidum)	Ардуан	Ампулы, содержащие по 0,004 г
Суксаметония йодид (Suxametonii iodidum)	Дитилин Листенон Миорелаксин	Ампулы по 5 и 10 мл 2% раствора
Диоксоний (Dioxonium)	Диоксоний	Ампулы по 5 мл 0, 1% раствора

8.2.4. Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина

Ботокс является препаратом ботулинового токсина типа А, который препятствует выделению ацетилхолина из окончаний холинергических нервных волокон.

Ботулиновый токсин состоит из двух цепей (тяжелой и легкой, различающихся молекулярной массой), объединенных дисульфидным мостиком. Тяжелая цепь ботулинового токсина обладает способностью связываться со специфическими рецепторами мембран нервных клеток. После связывания с пресинаптической

128 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

мембраной нервного окончания ботулиновый токсин путем эндоцитоза проникает внутрь нейрона. По некоторым данным легкая цепь ботулинового токсина обладает протеазной активностью по отношению к белку пресинаптической мембранны (SNAP-25), принимающему участие в процессе экзоцитоза везикул. В результате энзиматического расщепления этого белка нарушается слияние мембранных везикул с пресинаптической мембраной и нарушается экзоцитоз везикул, при этом не происходит высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель. Вследствие уменьшения выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах развивается паралич скелетных мышц. Кроме того, нарушается передача нервных импульсов в других холинергических синапсах, в том числе с симпатических холинергических волокон, иннервирующих потовые железы.

Ботулиновый токсин типа А выпускается в виде комплекса с гемагглютинином в форме лиофилизированного порошка для инъекций. Препарат применяют в офтальмологии при блефароспазме, для лечения косоглазия, а также для лечения других спастических состояний, включая локальный мышечный спазм у взрослых и детей старше 2 лет. Вводят внутримышечно. Действие продолжается 4–6 мес. Длительное действие препарата объясняется тем, что мышечные сокращения восстанавливаются только вследствие процесса реиннервации (появления боковых отростков нервных окончаний).

Вследствие того, что ботокс препятствует выделению ацетилхолина окончаниями симпатических холинергических волокон, иннервирующих потовые железы, препарат применяют при гипергидрозе для уменьшения секреции экриновых потовых желез (подмышечные впадины, ладони, стопы). Вводят внутрикожно. Эффект продолжается 6–8 мес.

Препарат концентрируется в месте инъекции в течение некоторого времени, а затем попадает в системный кровоток, не проникает через ГЭБ и быстро метаболизируется.

В качестве побочных эффектов отмечаются боль и микрогематомы в месте инъекции, незначительная общая слабость в течение 1 недели (при применении больших доз), в зависимости от места введения возможны птоз, слезотечение или дисфагия. У некоторых пациентов при применении препарата появляются антитела к комплексу гемагглютинин–ботулиновый токсин. Этому способствует введение препарата в высоких дозах. Ботокс противопоказан при миастении, беременности, лактации.

Глава 9.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Адренергические синапсы, локализованные в органах, получающих симпатическую иннервацию, образованы окончаниями постгангионарных симпатических (адренергических) волокон и эффекторными клетками. Аксоны ганглионарных клеток симпатической системы имеют анатомическую особенность – в непосредственной близости от эффекторных органов они разветвляются с образованием сети адренергических волокон со множеством варикозных утолщений. Именно варикозные утолщения участвуют в образовании синаптических контактов с клетками эффекторных органов. В варикозных утолщениях имеются везикулы (пузырьки), содержащие норадреналин. Норадреналин является медиатором адренергических синапсов.

Норадреналин синтезируется из аминокислоты тирозина, которая проникает в варикозные утолщения путем активного транспорта (тироzin синтезируется в печени из аминокислоты фенилаланина). В цитоплазме адренергических нейронов тирозин подвергается ряду последовательных превращений: сначала из тирозина при участии фермента тирозингидроксилазы образуется диоксифенилаланин (ДОФА), из которого под действием ДОФА-декарбоксилазы образуется дофамин. Дофамин путем активного транспорта проникает через мембранные везикулы и внутри везикул превращается в норадреналин (рис. 9.1).

Под влиянием нервного импульса происходит деполяризация пресинаптической мембранны, открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, через которые ионы кальция проникают в варикозные утолщения — концентрация Ca^{2+} в цитоплазме варикозного утолщения увеличивается. Это приводит к экзоцитозу везикул и выделению норадреналина в синаптическую щель.

После высвобождения в синаптическую щель норадреналин стимулирует адренорецепторы, локализованные на постсинаптической мемbrane эффекторных клеток. Действует норадреналин непродолжительно — большая его часть (около 80%) захватывается нервными окончаниями с помощью специальных транспортных систем (обратный нейрональный захват). В цитоплазме варикозного утолщения часть норадреналина подвергается окислительному дезаминированию под действием *моноаминооксидазы* (МАО), локализованной на внешней мемbrane митохондрий, но большее количество норадреналина захватывается везикулами. Небольшая часть норадреналина захватывается эффекторными клетками (например, гладкомышечными клетками). Этот процесс называется экстранейрональным захватом. В эффекторных клетках норадреналин метаболизируется цитоплазматическим ферментом *катехол-орт-метилтрансферазой* (КОМТ). Под действием КОМТ происходит О-метилирование норадреналина (см. рис. 9.1).

Вещества, воздействующие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, могут оказывать влияние на разные процессы. Превращение тирозина в

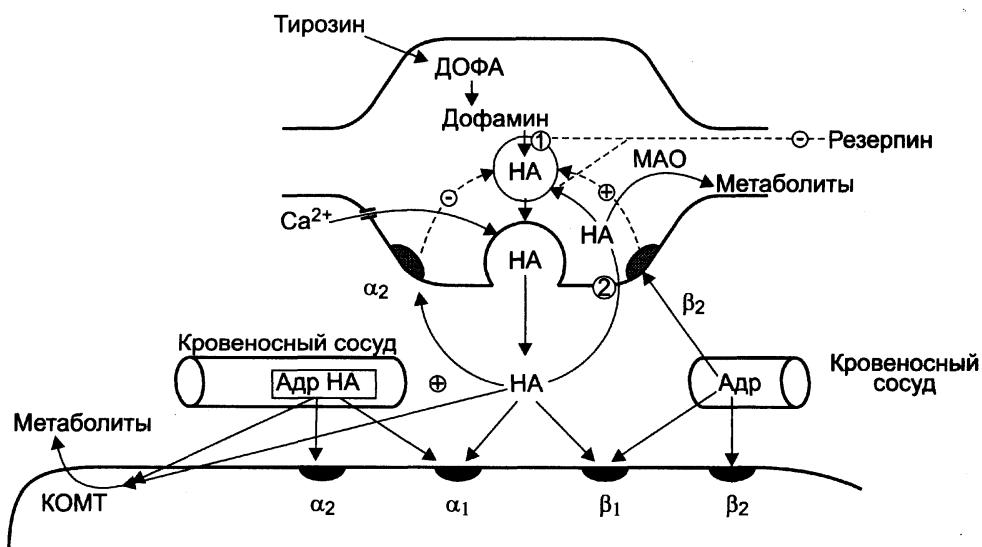


Рис. 9.1. Схема адренергического синапса.

Адр — адреналин; НА — норадреналин; ДОФА — диоксифенилаланин; МАО — моноаминооксидаза; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; 1 — транспортная система мембранных везикул; 2 — система обратного нейронального захвата.

диоксифенилаланин в цитоплазме нервных окончаний угнетает ингибитор тирозингидроксилазы альфа-метил- β -тироzin (метириозин), а превращение диоксифенилаланина в дофамин – ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы карбидопа и бенсеразид (см. главу «Противопаркинсонические средства»). Симпатолитик резерпин блокирует транспортные системы мембран везикул – в результате уменьшается захват везикулами дофамина и нарушается синтез норадреналина в везикулах. Высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний повышают симпатомиметики: тирамин, который содержится в некоторых пищевых продуктах (например, в сыре), эфедрин и амфетамин. Некоторые вещества оказывают прямое стимулирующее действие на адренорецепторы (адреномиметики) или блокируют адренорецепторы (адреноблокаторы). Обратный нейрональный захват норадреналина ингибируют кокаин и трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриptyлин) – при этом повышается концентрация норадреналина в синаптической щели. Разрушению норадреналина в цитоплазме нервных окончаний препятствуют вещества, которые ингибируют МАО (например, неизбирательный ингибитор МАО нияламид). Проникновение норадреналина через мембрану везикул нарушает резерпин, который блокирует транспортные системы мембран везикул, при этом нарушается депонирование норадреналина в везикулах (см. рис. 9.1).

Многие из этих веществ – трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, некоторые симпатомиметики и симпатолитики используются в качестве лекарственных препаратов. Наибольшее применение в медицинской практике нашли вещества, непосредственно воздействующие на адренорецепторы (адrenomиметики и адреноблокаторы).

Адренорецепторы различаются по чувствительности к одним и тем же веществам.

Выделяют α -адренорецепторы и β -адренорецепторы. α -адренорецепторы подразделяют на α_1 -адренорецепторы и α_2 -адренорецепторы, а среди β -адренорецепторов различают β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторы.

На постсинаптической мемbrane эффекторных клеток локализованы α_1 - и β_1 -адренорецепторы (постсинаптические рецепторы). Эти рецепторы стимулируются норадреналином, который высвобождается из окончаний адренергических волокон.

α_2 - и β_2 -Адренорецепторы могут быть внесинаптическими и пресинаптическими. Внесинаптические α_2 - и β_2 -адренорецепторы локализованы вне синапсов, на мемbrane эффекторных клеток, не получающих симпатическую иннервацию (неиннервируемые рецепторы). Они возбуждаются циркулирующим в крови адреналином, который выделяется из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, α_2 -адренорецепторы, кроме того, могут возбуждаться циркулирующим в крови норадреналином. Находящиеся на пресинаптической мемbrane (пресинаптические) α_2 -адренорецепторы регулируют высвобождение норадреналина по принципу отрицательной обратной связи. Стимуляция этих рецепторов норадреналином или другими веществами с α_2 -адrenomиметической активностью тормозит высвобождение норадреналина из варикозных утолщений. В отличие от пресинаптических α_2 -адренорецепторов стимуляция пресинаптических β_2 -адренорецепторов приводит к повышению выделения норадреналина (см. рис. 9.1).

Основные эффекты, вызываемые стимуляцией адренорецепторов, представлены в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Подтипы адренорецепторов и эффекты, вызываемые их стимуляцией

Подтипы адренорецепторов	Эффекты, вызываемые стимуляцией адренорецепторов
α_1	Сокращение гладких мышц сосудов (сужение кровеносных сосудов)
	Сокращение радиальной мышцы радужки (расширение зрачков)
α_2 (внесинаптические)	Сокращение гладких мышц сосудов (сужение кровеносных сосудов)
α_2 (пресинаптические)	Снижение выделения норадреналина окончаниями адренергических волокон
β_1	Увеличение: силы сердечных сокращений частоты сердечных сокращений атриовентрикулярной проводимости
	Секреция ренина юкстагломеруллярными клетками почек
β_2 (внесинаптические)	Расслабление гладких мышц сосудов, бронхов, матки: расширение кровеносных сосудов расширение бронхов снижение тонуса и сократительной активности миометрия
	Активация гликогенолиза в печени

Средства, действующие на адренергические синапсы, подразделяют на:

- средства, стимулирующие адренергические синапсы;
- средства, блокирующие адренергические синапсы.

9.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Средства, стимулирующие адренергические синапсы, подразделяют на две группы.

Адреномиметики — средства, непосредственно стимулирующие адренорецепторы.

Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия) — средства, которые повышают выделение медиатора.

9.1.1. Адреномиметики

Адреномиметики подразделяют на:

- a) **α -адреномиметики** (средства, преимущественно стимулирующие α -адренорецепторы);
- б) **β -адреномиметики** (средства, преимущественно стимулирующие β -адренорецепторы);
- в) **α , β -адреномиметики** (средства, стимулирующие α - и β -адренорецепторы).

a) **α -Адреномиметики**

По преимущественному влиянию на α_1 - или α_2 -адренорецепторы делятся на α_1 -адреномиметики и α_2 -адреномиметики.

α_1 -Адреномиметики (стимуляторы α_1 -адренорецепторов)

α_1 -Адренорецепторы локализованы в постсинаптической мембране эффекторных клеток, получающих симпатическую иннервацию: гладкомышечных клеток

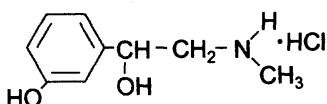
132 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

сосудов, радиальной мышцы радужки, сфинктера мочевого пузыря, простатической части уретры, предстательной железы.

Стимуляция α_1 -адренорецепторов вызывает сокращение гладких мышц. Сокращение гладких мышц сосудов приводит к сужению сосудов, увеличению общего периферического сопротивления и повышению артериального давления. Сокращение радиальной мышцы глаза приводит к расширению зрачков, а сокращение сфинктера мочевого пузыря и уретры – к задержке мочеиспускания. Сосудосуживающий эффект является основным фармакологическим эффектом препаратов этой группы.

К α_1 -адреномиметикам относятся: фенилэфрина гидрохлорид (Мезатон), мидодрин (Гутрон).

В отличие от адреналина и норадреналина фенилэфрин не является катехоламином (содержит только одну гидроксильную группу в ароматическом кольце) и практически не инактивируется КОМТ. В связи с этим он оказывает более продолжительное действие; эффективен при приеме внутрь.



Фенилэфрина гидрохлорид

Стимулируя α_1 -адренорецепторы сосудов, фенилэфрин вызывает сужение сосудов и, как следствие – повышение артериального давления (прессорное действие). При повышении артериального давления происходит стимуляция барорецепторов дуги аорты и возникает рефлекторная брадикардия (рефлекторно повышается активность центра блуждающего нерва, вследствие чего усиливаются его тормозные влияния на частоту сердечных сокращений).

Препарат вызывает расширение зрачков (стимулирует α_1 -адренорецепторы радиальной мышцы радужки и вызывает ее сокращение), не влияя на аккомодацию, мидриатический эффект продолжается несколько часов. Понижает внутриглазное давление при открытоугольной глаукоме.

Применяют фенилэфрин для повышения артериального давления при гипотензии (внутривенно, подкожно и внутримышечно). Прессорный эффект продолжается 20 мин при внутривенном введении и 40–50 мин – при подкожном введении. Иногда препарат используют местно при рините (вызывает сужение сосудов и уменьшает отек слизистой носовой полости), добавляют в растворы местных анестетиков (сужение сосудов пролонгирует местное и снижает резорбтивное действие местных анестетиков), применяют в офтальмологии для расширения зрачков.

Основными побочными эффектами являются чрезмерное повышение артериального давления, головная боль, головокружение, брадикардия, ишемия тканей вследствие сужения периферических сосудов, нарушения мочеиспускания. Фенилэфрин противопоказан при гипертонической болезни, спазмах сосудов (в том числе коронарных), при открытоугольной глаукоме.

Мидодрин является пролекарством – метаболизируется в организме с образованием активного метаболита дезглимиодрина, который избирательно стимулирует α_1 -адренорецепторы. По действию аналогичен фенилэфрину. Мидодрин применяют для повышения давления крови при артериальной гипотензии. Препарат может применяться при самопроизвольном мочеиспускании, связанном с нарушением функции сфинктера мочевого пузыря (стимулирует α_1 -адре-

норецепторы сфинктера мочевого пузыря и уретры и повышает их тонус). Побочные эффекты и противопоказания такие же как для фенилэфрина. Следует иметь в виду, что мидодрин относится к допинговым препаратам и запрещен к применению у спортсменов.

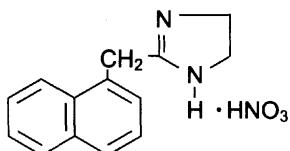
α_2 -Адреномиметики (стимуляторы α_2 -адренорецепторов)

α_2 -Адренорецепторы находятся в сосудах в основном вне синапсов, а также на пресинаптической мембране варикозных утолщений. Стимуляция пресинаптических α_2 -адренорецепторов приводит к сокращению гладких мышц и сужению кровеносных сосудов. Стимуляция пресинаптических α_2 -адренорецепторов вызывает уменьшение выделения норадреналина из варикозных утолщений.

К α_2 -адреномиметикам относятся: нафазолина нитрат (Нафтизин), оксиметазолин (Називин, Назол), ксилометазолин (Галазолин), клонидин (Клофелин, Гемитон), гуанфацин (Эстулик).

По химической структуре нафазолин, оксиметазолин и ксилометазолин являются производными имидазолина. Стимулируя α_2 -адренорецепторы, они оказывают сосудосуживающее действие, вызывая более длительное сужение периферических сосудов, чем фенилэфрин. Повышают артериальное давление.

Применяются местно при ринитах в виде капель и спрея, нафазолин также – в виде эмульсии (Санорин). При интраназальном введении препаратов происходит сужение сосудов слизистой оболочки носовой полости, что уменьшает ее отечность. Снижается приток крови к венозным синусам, облегчается носовое дыхание.



Нафазолина нитрат

В зависимости от лекарственной формы и входящих в нее других компонентов действие продолжается от 6–8 ч до 10–12 ч. Не следует применять эти препараты более 3 раз в сутки. При длительном применении (более 5 сут) сосудосуживающий эффект препаратов снижается вследствие быстрого развития привыкания (таксифилаксии). Препараты противопоказаны при гипертонической болезни, выраженному атеросклерозе.

Клонидин и гуанфацин стимулируют α_2 -адренорецепторы в ЦНС, в частности α_2 -адренорецепторы, локализованные на нейронах ядер солитарного тракта в продолговатом мозге. Стимуляция этих нейронов приводит к повышению активности центра блуждающего нерва (вагуса) и угнетению активности сосудодвигательного центра. В результате снижается сила и частота сокращений сердца и расширяются кровеносные сосуды – происходит снижение артериального давления. Кроме того, клонидин и гуанфацин, стимулируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы на окончаниях адренергических волокон, уменьшают выделение норадреналина, что снижает влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды и приводит к понижению артериального давления. Гипотензивный эффект этих препаратов используется при лечении артериальной гипертензии (см. главу 21 «Гипотензивные средства»). Клонидин оказывает болеутоляющее действие (что также связывают со стимуляцией α_2 -адренорецепторов в ЦНС) и применяется в качестве анальгетика (см. главу «Аналгезирующие сред-

134 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ства»). Клонидин уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, вследствие чего снижает внутриглазное давление. Это свойство клонидина используется при лечении глаукомы.

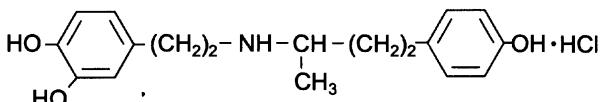
б) β -Адреномиметики

Выделяют вещества с преимущественным действием на β_1 -адренорецепторы (β_1 -адреномиметики), с преимущественным действием на β_2 -адренорецепторы (β_2 -адреномиметики) и вещества неизбирательного действия (β_1 , β_2 -адреномиметики).

β_1 -Адреномиметики (стимуляторы β_1 -адренорецепторов)

β_1 -Адренорецепторы преимущественно локализованы в сердце в мемbrane кардиомиоцитов. Стимуляция β_1 -адренорецепторов приводит к увеличению поступления Ca^{2+} в кардиомиоциты через кальциевые каналы – в результате концентрация цитоплазматического кальция повышается. Увеличение поступления Ca^{2+} в кардиомиоциты синоатриального узла повышает его автоматизм, а следовательно частоту сокращений сердца, в атриовентрикулярном узле это приводит к облегчению атриовентрикулярной проводимости. В клетках рабочего миокарда кальций взаимодействует с тропонином С, который является составной частью тропонин-тропомиозинового комплекса. При этом происходит изменение конформации комплекса и устраняется его тормозное влияние на сократительные белки миокарда – облегчается взаимодействие актина с миозином, что приводит к увеличению силы сердечных сокращений.

К препаратам, стимулирующим преимущественно β_1 -адренорецепторы сердца, относится добутамин (Добутрекс).



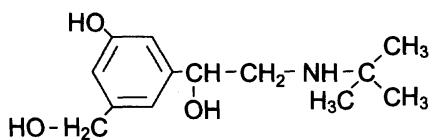
Добутамин

Добутамин увеличивает силу сокращений сердца (оказывает положительное инотропное действие) и в меньшей степени повышает частоту сердечных сокращений. Применяется добутамин как кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности (см. главу «Кардиотонические средства»). В ЖКТ препарат разрушается. Вводят внутривенно инфузционно – начинает действовать через 1–2 мин, максимальный эффект отмечается через 10 мин. Метаболизируется в печени КОМТ. Период полуэлиминации ($t_{1/2}$) – 2 мин. Выводится почками. Из побочных эффектов отмечаются тахикардия, повышение потребления миокардом кислорода вследствие увеличения работы сердца и загрудинные боли, аритмии. Добутамин включен в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных средств.

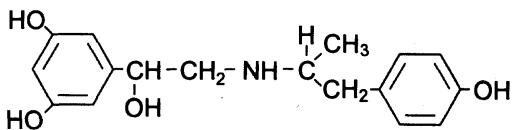
β_2 -Адреномиметики (стимуляторы β_2 -адренорецепторов)

Внесинаптические β_2 -адренорецепторы в основном находятся в мембранах гладкомышечных клеток бронхов, матки, кровеносных сосудов. При стимуляции этих рецепторов происходит расслабление гладких мышц бронхов, снижается тонус и сократительная активность миометрия, расширяются кровеносные сосуды.

К препаратам, стимулирующим преимущественно β_2 -адренорецепторы, относятся: салбутамол (Вентолин), тербуталин (Бриканил), фенотерол (Беротек), гексопреналин (Гинипрал, Ипрадол), салметерол (Серевент), формотерол (Форадил).



Салбутамол



Фенотерол

Эти препараты снижают тонус бронхов, понижают тонус и сократительную активность миометрия и расширяют кровеносные сосуды (скелетных мышц, печени, коронарные сосуды). Применяют указанные препараты в качестве бронхорасширяющих средств при бронхиальной астме, хроническом бронхите.

Салбутамол, **тербуталин**, **фенотерол** применяют для купирования приступов бронхиальной астмы (бронхоспазма). С этой целью препараты в основном вводят ингаляционно с помощью специальных дозирующих устройств. При ингаляционном введении эффект наступает быстро – в течение 5 мин. Продолжительность бронхорасширяющего действия составляет от 2 до 5 ч. При необходимости эти препараты можно использовать для предупреждения бронхоспазма – принимают ингаляционно или внутрь за 30–40 мин до еды. Рекомендуют для предупреждения бронхоспазма применять препараты более длительного действия **кленбутерол**, **салметерол**, **формотерол**. Вводят ингаляционно. Продолжительность бронхорасширяющего действия составляет около 12 ч (табл. 9.2). Поскольку эффект от применения салметерола наступает не сразу, для купирования бронхоспазма его не применяют.

Побочные эффекты при применении β_2 -адреномиметиков, приведенные ниже, связаны в основном со стимуляцией β_2 -адренорецепторов:

- расширение периферических сосудов;
- тахикардия, которая возникает в ответ на снижение артериального давления (рефлекторная), а также вызвана прямым возбуждением β_2 -адренорецепторов сердца;
- трепет (вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов скелетных мышц), беспокойство, повышенная потливость, головокружение.

Рационально комбинировать β_2 -адреномиметики с М-холиноблокаторами, которые не только вызывают расширение бронхов, но и уменьшают секрецию

Таблица 9.2. Время наступления и продолжительность бронхолитического действия β_2 -адреномиметиков в зависимости от пути введения

Препараты, путь введения	Начало эффекта	Максимальный эффект	Продолжительность эффекта
Фенотерол			
Ингаляционно	5 мин	0,5–1,5 ч	3–6 ч
Перорально	30–60 мин	2–3 ч	6–8 ч
Салбутамол			
Ингаляционно	5 мин	0,5–1,5 ч	3–6 ч
Перорально	15–30 мин	2–3 ч	До 8 ч
Тербуталин			
Ингаляционно	5 мин	0,5–1,5 ч	3–6 ч
0,5–2 ч	2–3 ч	4–8 ч	
Подкожно	15 мин	30–60 мин	1,5–4 ч
Салметерол			
Ингаляционно	10–20 мин	3–4 ч	12 ч

136 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

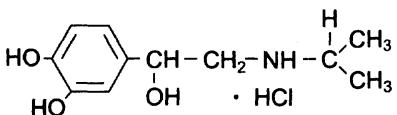
бронхиальных желез. Таким комбинированным препаратом является бе родуал, в состав которого входят β_2 -адреномиметик фенотерол и М-холиноблокатор ипратропия бромид. Препарат вводят ингаляционно, эффект наступает через 5–10 мин и продолжается 3–4 ч.

Стимуляторы β_2 -адренорецепторов являются одной из основных групп лекарственных средств при лечении бронхобструктивных заболеваний. Салбутамол включен в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных средств.

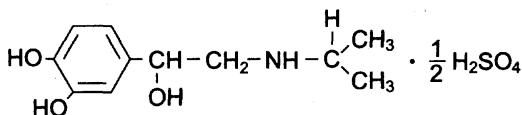
Стимуляторы β_2 -адренорецепторов снижают тонус и сократительную активность миометрия и поэтому их применяют при угрозе выкидыши, для предупреждения преждевременных родов. С этой целью используют салбутамол (Сальбупарт), фенотерол (Партусистен), тербуталин, ритодрин и гексопреналин (Гинипрал) (см. гл. 29 «Средства, влияющие на миометрий»).

β_1 -, β_2 -Адреномиметики (стимуляторы β_1 -, β_2 -адренорецепторов)

Изопреналина гидрохлорид (Изадрин, Изопротеренол), орципреналина сульфат (Астмопент).



Изопреналина гидрохлорид

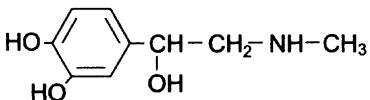


Орципреналина сульфат

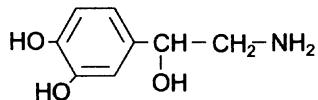
Изопреналин по химической структуре является N-изопропилнорадреналином. Оказывает прямое стимулирующее влияние на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Основные эффекты препарата связаны с влиянием на сердце и гладкие мышцы. Стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, он увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, облегчает атриовентрикулярную проводимость, повышает автоматизм кардиомиоцитов. В связи с увеличением силы и частоты сокращений сердца потребление миокардом кислорода повышается. Стимулируя β_2 -адренорецепторы, изопреналин расширяет сосуды, вследствие чего уменьшает общее периферическое сопротивление и снижает артериальное давление. Применяют его в основном для повышения атриовентрикулярной проводимости при атриовентрикулярном блоке в виде таблеток под язык (сублингвально). Так как изопреналин снижает тонус бронхов (вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов), его можно использовать в качестве бронхорасширяющего средства. Для этих целей используют водные растворы для ингаляций и таблетки для рассасывания в полости рта. Побочные эффекты изадрина выражены в большей степени, чем у препаратов преимущественно стимулирующих β_2 -адренорецепторы. Он вызывает более выраженную тахикардию и в большей степени повышает потребность миокарда в кислороде, при его применении есть опасность возникновения аритмий. Поэтому в качестве бронхорасширяющего средства изадрин уступает по значению препаратам β_2 -адреномиметиков.

Орципреналин так же является стимулятором β_1 - и β_2 -адренорецепторов, но по сравнению с изопреналином действует более избирательно на β_2 -адренорецепторы бронхов, чем на β -адренорецепторы сердца и сосудов, поэтому в меньшей степени снижает артериальное давление и вызывает тахикардию. Применяется для предупреждения и купирования приступов бронхиальной астмы в виде ингаляций и внутрь. Оказывает более продолжительное бронхорасширяющее действие, чем изадрин. При ингаляционном введении эффект наступает через 10–15 мин и продолжается 4–5 ч. При атриовентрикулярном блоке препарат вводят внутривенно, внутримышечно и подкожно.

в) α - $, \beta$ -Адреномиметики (стимуляторы α - и β -адренорецепторов): норэпинефрин (Норадреналин), эpineфрин (Адреналин).



Эpineфрин



Норэpineфрин

Норэпинефрин (норадреналин) по химической структуре соответствует медиатору симпатической нервной системы норадреналину. В медицинской практике применяется в виде норэпинефрина (норадреналина) гидротартрата.

Действие норадреналина связано с прямым стимулирующим влиянием на α_1 - и α_2 -адренорецепторы сосудов и β_1 -адренорецепторы сердца. β_2 -адренорецепторы мало чувствительны к норадреналину.

Основным эффектом норадреналина является выраженное, но непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение артериального давления, связанное с его влиянием на α_1 - и α_2 -адренорецепторы сосудов. В отличие от адреналина последующего снижения артериального давления обычно не наблюдается, так как норадреналин практически не влияет на β_2 -адренорецепторы сосудов. Вследствие повышения артериального давления возникает рефлекторная брадикардия: рефлекс с барорецепторов дуги аорты в ответ на повышение артериального давления приводит к стимуляции центра блуждающего нерва и увеличению его тормозного влияния на частоту сердечных сокращений. Поэтому вызываемую норадреналином брадикардию можно предотвратить введением атропина. Стимуляция норадреналином β_1 -адренорецепторов сердца приводит к повышению силы сердечных сокращений, ударный объем при этом увеличивается, но вследствие рефлекторного снижения частоты сердечных сокращений не происходит увеличения минутного объема (сердечного выброса).

При пероральном введении норадреналин разрушается, а при подкожном и внутримышечном введении вызывает спазм сосудов на месте инъекции и может вызвать некроз ткани. Поэтому норадреналин вводят внутривенно. При однократном введении действует непродолжительно – несколько минут (быстро инактивируется МАО и КОМТ и захватывается симпатическими нервными окончаниями), поэтому обычно растворы норадреналина вводят внутривенно капельно. Метаболиты и незначительная часть неизмененного норадреналина выводятся почками.

Норадреналин применяют при состояниях, сопровождающихся острым снижением артериального давления. При применении возможны нарушения дыхания, головная боль, аритмии сердца. Препарат противопоказан при сердечной слабости, выраженным атеросклерозе, атриовентрикулярном блоке, галотановом наркозе (повышается опасность аритмий).

Эпинефрин (адреналин) по химической структуре соответствует биогенному катехоламину адреналину, который образуется главным образом в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Для медицинских целей адреналин получают синтетическим путем или выделяют из надпочечников убойного скота. Выпускается в виде эpineфрина (адреналина) гидрохлорида и эpineфрина (адреналина) гидротартрата. По действию эти препараты не отличаются друг от друга, но в связи с разной молекулярной массой гидротартрат применяют в большей дозе.

Действие адреналина при введении в организм связано с прямым стимулирующим влиянием на β_1 -, β_2 -, α_1 - и α_2 -адренорецепторы органов и тканей. β -Ад-

138 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

ренорецепторы проявляют большую чувствительность к адреналину, чем α -адренорецепторы.

Вследствие стимуляции α_1 - и α_2 -адренорецепторов адреналин оказывает сосудосуживающее действие. Стимуляция адреналином β_2 -адренорецепторов приводит к расширению сосудов. Поскольку β_2 -адренорецепторы более чувствительны к адреналину, при введении небольших доз адреналина происходит расширение сосудов, в которых преобладают β_2 -адренорецепторы (например, сосудов скелетных мышц) и общее периферическое сопротивление снижается.

При введении более высоких доз адреналина сначала проявляется его действие на α -адренорецепторы – при этом происходит сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости и в меньшей степени сосудов скелетных мышц. При снижении концентрации адреналина в крови начинает преобладать его действие на β_2 -адренорецепторы (действие на α -адренорецепторы уменьшается), в этом случае сосудосуживающее действие адреналина (повышение общего периферического сопротивления) сменяется более продолжительным сосудорасширяющим действием (снижением общего периферического сопротивления), что связано с более продолжительным действием адреналина на β_2 -адренорецепторы по сравнению с его действием на α -адренорецепторы.

Стимулируя β_1 -адренорецепторы миокарда, адреналин повышает силу и частоту сердечных сокращений. Ударный объем сердца и сердечный выброс (минутный объем) при этом увеличиваются. Вследствие увеличения сердечного выброса и общего периферического сопротивления адреналин в обычных терапевтических дозах вызывает повышение артериального давления. Прессорный эффект наиболее выражен при внутривенном введении адреналина. Из-за резкого повышения артериального давления может возникнуть кратковременная рефлекторная брадикардия. При этом артериальное давление ненадолго снижается, но затем опять повышается. Прессорное действие адреналина обычно продолжается несколько минут и сменяется небольшой гипотензией, которая связана с возбуждением β_2 -адренорецепторов сосудов (рис. 9.2).

Вследствие увеличения силы и частоты сердечных сокращений адреналин повышает работу сердца, потребление миокардом кислорода при этом возрастает. Адреналин повышает атриовентрикулярную проводимость и автоматизм кардиомиоцитов проводящей системы сердца, что может привести к нарушениям сердечного ритма (аритмиям).

Адреналин расширяет зрачки (вследствие сокращения радиальной мышцы радужной оболочки), но снижает внутриглазное давление, что связывают с уменьшением продукции внутриглазной жидкости.

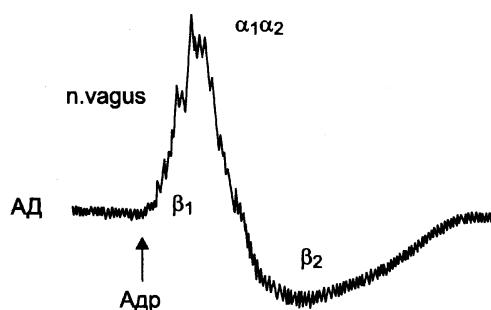


Рис. 9.2. Влияние адреналина на артериальное давление.

АД – артериальное давление; Адр – адреналин; α_1 , α_2 , β_1 , β_2 – адренорецепторы, со стимуляцией которых связаны фазы изменения артериального давления под действием адреналина.

Адреналин стимулирует β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов, вызывая их расслабление и устраняет бронхоспазм. Под влиянием адреналина снижаются тонус и моторика ЖКТ (действие на α - и β -адренорецепторы). Тонус сфинктеров при этом повышается. Повышается также тонус сфинктера мочевого пузыря, гладких мышц уретры и предстательной железы (связано со стимуляцией α_1 -адренорецепторов).

Стимулируя β_2 -адренорецепторы, адреналин повышает расщепление гликогена в печени (гликогенолиз), при этом в крови повышается концентрация глюкозы (возникает гипергликемия). Стимуляция адреналином β_3 -адренорецепторов адипоцитов активирует липолиз – в плазме крови повышается содержание свободных жирных кислот.

Адреналин улучшает функциональное состояние скелетных мышц, особенно на фоне их утомления.

Адреналин разрушается при введении внутрь. Поэтому его вводят парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно) и местно. В организме адреналин быстро метаболизируется МАО и КОМТ и подвергается обратному нейрональному захвату, поэтому действует кратковременно (при внутривенном введении около 5 мин, при подкожном – до 30 мин). Метаболиты и небольшие количества неизмененного адреналина выводятся почками.

Так как адреналин может повышать артериальное давление и расширять бронхи, его применяют при анафилактическом шоке (аллергическая реакция немедленного типа, которая возникает в ответ на введение некоторых лекарственных препаратов, употребление пищевых продуктов, укус насекомых, при этом происходит падение артериального давления и спазм бронхов) и других острых аллергических реакциях. При анафилактическом шоке адреналин является препаратом выбора.

Адреналин применяют для купирования приступов бронхиальной астмы. Препарат вводят под кожу – эффект длится около 1 ч. При этом адреналин мало влияет на артериальное давление.

Адреналин применяют при остановке сердца. Препарат вводят длинной иглой через грудную клетку в полость левого желудочка.

Адреналин добавляют в растворы местных анестетиков с целью уменьшения их резорбтивного действия, так как сужение сосудов под действием адреналина препятствует всасыванию местных анестетиков в кровь. Это также способствует удлинению их местноанестезирующего действия. Тампоны, смоченные раствором адреналина, применяют для остановки кровотечения.

В офтальмологии адреналин применяют для снижения внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме. С этой целью рекомендуют использовать предшественник адреналина – дипивефрин, который благодаря высокой липофильности проникает (легче, чем адреналин) через роговицу в переднюю камеру глаза и там превращается в адреналин. По сравнению с адреналином дипивефрин вызывает менее выраженные местные (пигментация переднего отдела глаза и век) и системные (головная боль, тахикардия) побочные эффекты.

В связи со способностью адреналина повышать уровень глюкозы в крови, его можно использовать при гипогликемической коме, вызванной гипогликемическими средствами (например, при передозировке инсулина).

Наиболее частым побочным эффектом при применении адреналина является повышение артериального давления, при резком повышении артериального давления возможно кровоизлияние в мозг. В высоких дозах адреналин может вызывать нарушения сердечного ритма. Адреналин проникает через

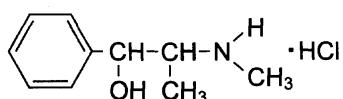
140 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

гематоэнцефалический барьер в ткани мозга и оказывает умеренное возбуждающее действие на ЦНС. Центральное действие адреналина проявляется в виде беспокойства, страха, головокружения, головной боли, трепора, тошноты, рвоты.

Адреналин противопоказан при гипертонической болезни, тиреотоксикозе, выраженным атеросклерозе, закрытоугольной глаукоме, сахарном диабете, беременности. Вследствие повышения потребности миокарда в кислороде противопоказан при стенокардии. Нельзя применять адреналин в сочетании с некоторыми средствами для наркоза (галотан), повышающими опасность возникновения аритмий сердца.

9.1.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)

Эфедрин – алкалоид, который содержится в различных видах эфедры (*Ephedra L.*). По химической структуре близок к адреналину, но в отличие от него не содержит гидроксиль в ароматическом кольце (не является катехоламином).



Эфедрина гидрохлорид

Эфедрин, получаемый из растительного сырья, является левовращающим изомером, а эфедрин, получаемый синтетическим путем, представляет из себя рацемическую смесь левовращающего и правовращающего изомеров и обладает меньшей активностью. В медицинской практике используется в виде эфедрина гидрохлорида.

Эфедрин способствует высвобождению медиатора норадреналина из варикозных утолщений симпатических нервных волокон, а также непосредственно стимулирует адренорецепторы, но это действие выражено в незначительной степени, поэтому эфедрин относят к адrenomиметикам непрямого действия. Эффективность эфедрина зависит от запасов медиатора в окончаниях симпатических волокон.

При действии эфедрина возбуждаются те же подтипы α -и β -адренорецепторов, что и при действии адреналина (но в меньшей степени), поэтому в основном эфедрин вызывает фармакологические эффекты, характерные для адреналина. Он увеличивает силу и частоту сокращений сердца и суживает сосуды, вследствие чего повышает артериальное давление. Сосудосуживающее действие эфедрина проявляется и при его местном применении – при нанесении на слизистые оболочки. Эфедрин расширяет бронхи, уменьшает перистальтику кишечника, расширяет зрачки (на аккомодацию не влияет), повышает содержание глюкозы в крови, повышает тонус скелетных мышц.

Эфедрин оказывает стимулирующее действие на ЦНС: повышает активность дыхательного и сосудодвигательного центров, оказывает умеренное психостимулирующее действие – уменьшает ощущение усталости, потребность во сне, повышает работоспособность. По психостимулирующему действию эфедрин уступает амфетамину (который вызывает высвобождение из нервных окончаний норадреналина и дофамина).

Применяют эфедрин как бронхорасширяющее средство. Для купирования приступов бронхиальной астмы препарат вводят подкожно, а для предупреждения – внутрь (он входит в состав комбинированных препаратов «Теофедрин», «Солутан», «Бронхолитин»).

Иногда эфедрин применяют для повышения артериального давления. Эфедрин уступает адреналину по активности (для достижения одинакового прессорного эффекта доза эфедрина должна быть в 50 и более раз выше, чем доза адреналина). Прессорный эффект эфедрина выражен в меньшей степени, чем у адреналина, но продолжается значительно дольше (1–1,5 ч). При повторных введениях эфедрина через небольшие промежутки времени (10–30 мин) его прессорное действие снижается – развивается привыкание. Такое быстрое развитие привыкания называется тахифилаксией. Этот эффект обусловлен быстрым истощением запасов норадреналина в окончаниях симпатических волокон.

Кроме того, препарат эффективен при аллергических заболеваниях (сенная лихорадка, сывороточная болезнь), его можно применять местно при насморке (сужение сосудов слизистой оболочки полости носа приводит к уменьшению воспалительной реакции), при атриовентрикулярном блоке (повышается атриовентрикулярная проводимость). Благодаря стимулирующему действию на ЦНС эфедрин может применяться при нарколепсии (патологическая сонливость).

Вводят внутрь подкожно, внутримышечно. Внутрь назначают до еды. Эфедрин быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь, при этом он практически не метаболизируется МАО (устойчив к его действию). Период полуэлиминации составляет 3–6 ч. Выводится почками. Эфедрин применяют только по назначению врача, поскольку он вызывает ряд серьезных побочных эффектов: первое возбуждение, бессонницу, расстройство кровообращения, дрожание конечностей, потерю аппетита, задержку мочеиспускания. Препарат противопоказан при бессоннице, гипертонической болезни, атеросклерозе, гипертиреозе. Эфедрин относится к допинговым препаратам и запрещен к приему у спортсменов.

Взаимодействие адреномиметиков с другими лекарственными средствами

Адреномиметики, симпатомиметики	Другие лекарственные средства (группы лекарственных средств)	Результат взаимодействия
Эpineфрин (адреналин), Норэpineфрин (норадреналин), Добутамин	Галогенсодержащие средства для ингаляционного наркоза Ингибиторы МАО	Риск развития аритмий сердца вследствие повышения чувствительности миокарда к катехоламинам Нарушения сердечного ритма
	Трициклические антидепрессанты Сердечные гликозиды	Гипертензия Риск развития аритмий сердца
Нафазолин	Трициклические антидепрессанты Ингибиторы МАО	Усиление сосудосуживающего эффекта нафазолина. Гипертензивный эффект
	Галогенсодержащие средства для ингаляционного наркоза β-адреноблокаторы	Риск развития аритмий сердца Угнетение действия эфедрина на сердце

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Эpineфрина гидрохлорид (Epinephrini hydrochloridum)	Адреналина гидрохлорид	Флаконы по 10 мл 0,1% раствора. Ампулы по 1 мл 0,1% раствора	Инъекционные растворы применяют только по назначению врача. Для остановки кровотечений можно использовать тампоны, смоченные раствором препарата
Эpineфрина гидротартрат (Epinephrini bitartras)	Адреналина гидротартрат	Флаконы по 10 мл 0,18% раствора. Ампулы по 1 мл 0,18% раствора	
Норэpineфрина гидротартрат (Norepinephrini hydrotartras)	Норадреналина гидротартрат	Ампулы по 1 мл 0,2% раствора	Инъекционные растворы применяют только по назначению врача
Фенилэфрина гидрохлорид (Phenylephrini hydrochloridum)	Мезатон	Ампулы по 1 мл 1% раствора	Инъекционные растворы применяют только по назначению врача
Нафазолина нитрат (Naphazolini nitras)	Нафтизин Санорин	Флаконы по 10 мл 0,05% и 0,1% раствора	При длительном применении эффект препарата уменьшается, поэтому через 5–7 дней использования следует сделать перерыв на несколько дней
Фенотерол (Phenoterolum)	Беротек	Аэрозольные баллончики по 10 мл (200 мкг в дозе, 200 доз), раствор для ингаляций (флаконы с капельницей) 0,1%, 20 мл	Если после первой ингаляции бронхорасширяющий эффект не наступил, то вторую ингаляцию проводят только через 5 мин. Последующие ингаляции проводят через 5 ч
	Партусистен	Таблетки и свечи по 0,005 г. Ампулы по 10 мл 0,005% раствора	Для снижения тонуса матки таблетки принимают за 30–40 мин до еды. Для предотвращения гипотонии необходимо принимать препарат лежа
Салметерол (Salmeterolum)	Серевент	Аэрозоль для ингаляций (флаконы), 25 мкг в дозе, 60 и 120 доз; порошок для ингаляций, 50 мкг в дозе 4 дозы (ротадиск), 60 доз (мультидиск)	Препарат предназначен для профилактики приступов бронхиальной астмы. Не применяют для купирования бронхоспазма. С осторожностью использовать у беременных и лиц пожилого возраста
Добутамин (Dobutaminum)	Добутрекс	Ампулы по 20 мл 1,25% раствора и по 5 мл 5% раствора	Препарат вводят внутривенно под врачебным контролем. Самостоятельное применение больным препарата исключено

Окончание таблицы

1	2	3	4
Эфедрина гидрохлорил (Ephedrini hydrochloridum)	Эфалон	Порошок. Таблетки по 0,025 г. Ампулы по 1 мл 5% раствора	Препарат принимают внутрь за 30–40 мин до еды, запивая достаточным количеством воды. Не следует применять эфедрин в конце дня или перед сном. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее; не делать этого, если до следующего введения осталось мало времени, не принимать двойные дозы

9.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Средства, блокирующие адренергические синапсы, нарушают передачу возбуждения с окончаний постгангионарных симпатических (адренергических) волокон на эффекторные органы и ткани.

Нарушение передачи возбуждения в адренергических синапсах осуществляется или путем блокады адренорецепторов, локализованных на постсинаптической мембране (адреноблокаторы), или путем уменьшения выделения медиатора норадреналина адренергическими нервными окончаниями (симпатолитики).

9.2.1. Адреноблокаторы

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы и препятствуют действию на них медиатора норадреналина и циркулирующего в крови адреналина. В зависимости от преобладающего влияния на α - или β -адренорецепторы выделяют α -адреноблокаторы и β -адреноблокаторы, а также вещества, действующие на оба типа адренорецепторов – α , β -адреноблокаторы.

1) Блокаторы α -адренорецепторов (α -адреноблокаторы)

Препараты этой группы подразделяются на неселективные α_1 , α_2 -адреноблокаторы и α_1 -адреноблокаторы.

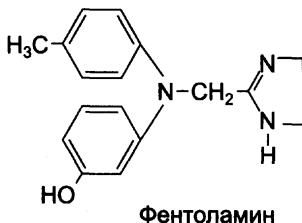
a) Блокаторы α_1 , α_2 -адренорецепторов (α_1 , α_2 -адреноблокаторы)

Среди препаратов этой группы выделяют:

- синтетические α -адреноблокаторы фентоламин (Регитин), феноксибензамины, тропафен, пирроксан;

- производные алкалоидов спорыньи дигидроэрготамин, ницерголин (Сермион).

К основным синтетическим препаратам, блокирующими α_1 - и α_2 -адренорецепторы, относится производное имидазолина фентоламин.



144 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Фентоламин действует на постсинаптические α_1 -адренорецепторы и внесинаптические и пресинаптические α_2 -адренорецепторы. Поскольку фентоламин блокирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы сосудов, он оказывает выраженное сосудорасширяющее действие, в результате снижается артериальное и венозное давление. Вследствие снижения артериального давления может возникнуть рефлекторная тахикардия. Блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов приводит к повышению выделения норадреналина окончаниями постганглионарных симпатических волокон. При этом происходит усиление стимулирующего действия норадреналина на β_1 -адренорецепторы сердца, что является еще одной причиной тахикардии, вызываемой фентоламином. Кроме того, выделяющийся в больших количествах норадреналин препятствует блоку α_1 -адренорецепторов сосудов. Это уменьшает сосудорасширяющий эффект фентоламина.

Поскольку фентоламин блокирует как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторы сосудов, он оказывает выраженное гипотензивное действие при феохромоцитоме – опухоли мозгового вещества надпочечников. Опухоль выделяет в кровь большое количество адреналина и норадреналина, что приводит к повышению давления крови, тахикардии и аритмиям. Фентоламин уменьшает прессорное действие норадреналина, а также уменьшает или извращает прессорное действие адреналина (на фоне α_1 , α_2 -адреноблокаторов адреналин не повышает, а снижает артериальное давление). Этот парадоксальный эффект связан с тем, что при блокаде α -адренорецепторов проявляется стимулирующее действие адреналина на β_2 -адренорецепторы сосудов, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления. Вследствие повышения концентрации адреналина в крови гипотензивное действие фентоламина при феохромоцитоме значительно усиливается, что может быть использовано для диагностики феохромоцитомы. Однако в основном с этой целью производят определение циркулирующих в крови катехоламинов (адреналина и норадреналина). Обычно феохромоцитому удаляют хирургическим путем. Фентоламин может быть использован перед и/или во время операции для предупреждения и купирования гипертензивных кризов во время хирургического вмешательства, а также для снижения артериального давления при неоперабельных опухолях (для предупреждения тахикардии назначают вместе с β_1 -адреноблокаторами).

Кроме того, при нарушении периферического кровообращения (болезни Рейно, облитерирующем эндартериите и др.) используется способность фентоламина расширять периферические сосуды, особенно артериолы и прекапилляры и таким образом улучшать кровоснабжение мышц, кожи, слизистых оболочек.

Побочные эффекты фентоламина, связанные с влиянием на сердце и сосуды: ортостатическая гипотензия, тахикардия, головокружение, покраснение кожи, заложенность носа (вследствие расширения сосудов и отека слизистой оболочки носовой полости), артериальная гипотензия, аритмии. Такие побочные эффекты, как диарея и повышение секреции хлористоводородной кислоты желудка, связаны с усилением выделения ацетилхолина окончаниями постганглионарных парасимпатических волокон вследствие блокады локализованных на них пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Противопоказан фентоламин при артериальной гипотензии, стенокардии, после перенесенного инфаркта миокарда.

Фентоламин действует непродолжительно (таблетки фентоламина назначают 3–4 раза в день). Поэтому при феохромоцитоме для длительного применения при неоперабельных опухолях, а также перед операциями для предупреждения гипертензивных кризов рекомендуют применять α_1 , α_2 -адреноблокатор длительного действия – феноксибензамин. Феноксибензамин блокирует α -адренорецеп-

торы необратимо — вызывает гипотензивный эффект продолжительностью до 48 ч и более. Кроме блокады α -адренорецепторов феноксибензамин угнетает обратный нейрональный захват норадреналина. Побочные эффекты и противопоказания такие же, как у фентоламина.

Тропафен является сложным эфиром тропина, обладает высокой адреноблокирующей и умеренной атропиноподобной активностью. Оказывает сильное сосудорасширяющее действие, вызывает понижение артериального давления и тахикардию. Показаниями к применению тропафена являются заболевания, связанные с нарушением периферического кровообращения (болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит). Препарат, снимая спазмы сосудов, способствует усилению кровообращения. Тропафен так же, как и фентоламин, можно применять при феохромоцитоме — для диагностики, а также для предупреждения и купирования гипертензивных кризов при оперативных вмешательствах. Действует продолжительнее фентоламина.

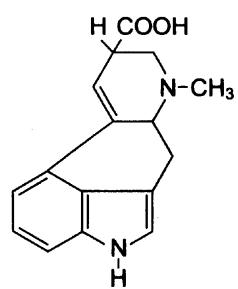
Пироксан оказывает периферическое и центральное α -адреноблокирующее действие. Препарат ослабляет психическое напряжение, тревогу при заболеваниях, связанных с повышенным тонусом симпатической системы. Назначают его также при вестибулярных расстройствах: для профилактики морской и воздушной болезни, при синдроме Меньера (в сочетании с холиноблокирующими и антигистаминными средствами). Вводят внутрь, подкожно и внутримышечно.

α_1, α_2 -Адреноблокирующими свойствами обладает группа дигидрированных производных алкалоидов спорыны (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, дигидроэргокриптина), основой химической структуры которых является тетрациклическое соединение: D-лизергиновая кислота (6-метилэрголин). Алкалоиды спорыны выделены из маточных рожков дикорастущей спорыны, которые представляют собой покоящуюся стадию гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи. Эти алкалоиды наряду с адреноблокирующей активностью обладают способностью повышать тонус миометрия и оказывают прямое сосудосуживающее действие. Дигидрированные алкалоиды спорыны отличаются от природных алкалоидов отсутствием стимулирующего влияния на матку, меньшим сосудосуживающим действием и большей α -адреноблокирующей активностью.

Дигидроэрготамин, блокируя α -адренорецепторы, вызывает расширение периферических сосудов и снижает артериальное давление. Кроме того, дигидроэрготамин, являясь агонистом серотониновых 5-HT₁-рецепторов, оказывает регулирующее влияние на тонус сосудов мозга (см. главу 23). Поэтому в основном он применяется для купирования острых приступов мигрени. Показан он также при нарушениях периферического кровообращения (болезнь Рейно). Выпускается в виде метансульфоната (мезилата). При приеме препарата внутрь возможны тошнота, рвота, сонливость. При парентеральном введении возможно развитие ортостатической гипотензии.

Вазобрал — комбинированный препарат, содержащий α -дигидроэргокриптина мезилат и триметилксантин (кофеин) по фармакологическим свойствам близок к дигидроэрготамину. Применяется при заболеваниях сосудов мозга, в восстановительный период после инсульта, при нарушениях периферического кровообращения.

Низерголин является аналогом алкалоидов спорыны, в структуре которого имеется эрголиновое ядро



D-лизергиновая кислота

146 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

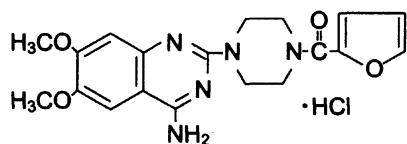
и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты. Кроме α -адреноблокирующих свойств препарат обладает миотропной спазмолитической активностью, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов, что связывают с наличием в молекуле ницерголина остатка никотиновой кислоты. Мало влияет на артериальное давление. Ницерголин показан при хронических нарушениях мозгового кровообращения, мигрени, расстройствах периферического кровообращения.

Таблетки ницерголина принимают до еды. Действие развивается постепенно и поэтому препарат применяют длительно, иногда в течение нескольких месяцев. Побочные явления: головная боль, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, сонливость или нарушение сна, покраснение лица, кожный зуд. Препарат противопоказан при артериальной гипотензии.

б) Блокаторы α_1 -адренорецепторов: празозин (Адверзутен), доксазозин (Кардура, Тонокардин), теразозин (Корнам), тамсулозин (Омник).

Празозин, доксазозин, теразозин блокируют α_1 -адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов и устраниют сосудосуживающее влияние медиатора норадреналина и циркулирующего в крови адреналина. В результате происходит расширение артериальных и венозных сосудов, уменьшается общее периферическое сопротивление и венозный возврат крови к сердцу, снижается артериальное и венозное давление. Вследствие снижения артериального давления возможна умеренная рефлекторная тахикардия. Так как эти препараты не блокируют пресинаптические α_2 -адренорецепторы, они не повышают высвобождение норадреналина из окончаний адренергических волокон (вследствие чего не происходит чрезмерной стимуляции β_1 -адренорецепторов сердца и не нарушается блок α_1 -адренорецепторов сосудов).

Так как празозин, теразозин и доксазозин снижают артериальное давление, их применяют при артериальной гипертензии; назначают внутрь. Препараты различаются по продолжительности действия: празозин действует 6–8 ч, теразозин – 24 ч, а доксазозин – до 36 ч. Кроме артериальной гипертензии, α_1 -адреноблокаторы эффективны при нарушении мочеиспускания, связанном с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. При этом заболевании вследствие увеличения размера предстательной железы происходит сужение просвета простатической части уретры, что приводит к задержке мочеиспускания. Действие препаратов связывают с блокадой α_{1A} -адренорецепторов гладких мышц предстательной железы, простатической части уретры и шейки мочевого пузыря. Блокада этих рецепторов приводит к расслаблению гладких мышц и расширению просвета уретры, что улучшает отток мочи из мочевого пузыря.



Празозин

Празозин используют также при спазмах периферических сосудов (синдром Рейно). При применении празозина отмечается уменьшение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Для препаратов этой группы характерна ортостатическая гипотензия (связанная с блокадой α_{1B} -адренорецепторов), в особенности выраженная при первом приеме препарата («феномен первой дозы»). Из других побочных явлений отме-

чены головокружение, головная боль, бессонница, слабость, тошнота, сердцебиение (рефлекторная тахикардия), учащенное мочеиспускание (вследствие снижения тонуса уретры и шейки мочевого пузыря). Противопоказания: артериальная гипотония, стеноз устья аорты, беременность, возраст до 12 лет.

Тамсулозин преимущественно блокирует α_{1A} -адренорецепторы гладких мышц предстательной железы, уретры и шейки мочевого пузыря и практически не влияет на тонус сосудов и давление крови. Препарат применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Назначают внутрь утром после еды.

2) Блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы)

Препараторы этой группы подразделяют на β_1 , β_2 -адреноблокаторы и β_1 -адреноблокаторы.

Блокада β_1 -адренорецепторов сердца приводит к:

- ослаблению силы сокращений сердца;
- уменьшению частоты сокращений сердца (вследствие снижения автоматизма синусного узла);
- угнетению атриовентрикулярной проводимости;
- снижению автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье.

Вследствие уменьшения силы и частоты сердечных сокращений происходит снижение сердечного выброса (минутного объема), работы сердца и потребности миокарда в кислороде.

Блокада β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярных клеток почек приводит к уменьшению секреции ренина.

Блокада β_2 -адренорецепторов вызывает следующие эффекты:

- сужение кровеносных сосудов (в том числе коронарных);
- повышение тонуса бронхов;
- повышение сократительной активности миометрия;
- снижение гипергликемического действия адреналина (β -адреноблокаторы подавляют гликогенолиз – снижается распад гликогена в печени и уменьшается уровень глюкозы в крови).

Вследствие блокады β_1 -адренорецепторов β -адреноблокаторы оказывают антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Кроме того, они снижают внутриглазное давление при открытоугольной форме глаукомы, что связывают с блокадой β -адренорецепторов ресничного эпителия. В табл. 9.3 приведены механизмы развития терапевтических эффектов β -адреноблокаторов и основные показания к их применению.

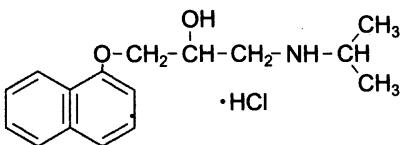
Таблица 9.3. Основные терапевтические эффекты β -адреноблокаторов

Основные эффекты	Основные механизмы развития терапевтических эффектов	Показания к применению
1	2	3
Антигипертензивный	Снижение сердечного выброса, восстановление барорецепторного депрессорного рефлекса, уменьшение секреции ренина (уменьшается синтез ангиотензина II)	Гипертоническая болезнь
Антиангинальный	Снижение частоты и силы сердечных сокращений – уменьшение работы сердца – в результате снижение потребности миокарда в кислороде	Стенокардия напряжения

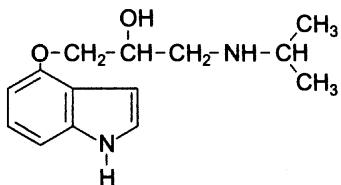
Окончание табл. 9.3

1	2	3
Антиаритмический	Угнетение автоматизма синусного узла, автоматизма и проводимости атриовентрикулярного узла.	Наджелудочковые тахиаритмии
	Угнетение автоматизма эктопических очагов	Экстрасистолии
Снижение внутриглазного давления	Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием	Открытоугольная глаукома (тимолол, бетаксолол)

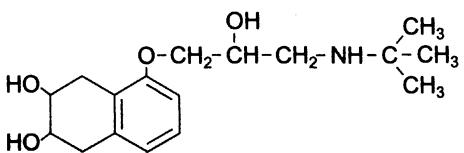
а) Блокаторы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (неселективные): пропранолол, гидрохлорид (Анаприлин, Обзидан, Индерал), надолол (Коргард), тимолол (Оптимол, Арутимол), пиндолол (Вискен), оксипренолол (Тразикор), бопиндолол.



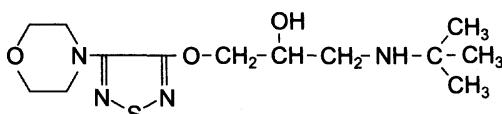
Пропранолола гидрохлорид



Пиндолол



Надолол



Тимолол

Пропранолол вызывает эффекты, связанные с блокадой β_1 -адренорецепторов (уменьшение силы и частоты сердечных сокращений, угнетение атриовентрикулярной проводимости, снижение автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье) и β_2 -адренорецепторов (сужение кровеносных сосудов, повышение тонуса бронхов, повышение сократительной активности миометрия). Пропранолол оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Основными показаниями к применению пропранолола являются:

Гипертоническая болезнь. При однократном применении пропранолол снижает артериальное давление незначительно, в основном за счет уменьшения сердечного выброса (вследствие уменьшения силы и частоты сокращений сердца); тонус сосудов он повышает вследствие блокады β_2 -адренорецепторов гладких мышц сосудов. Однако при длительном применении препарата (в течение 1–2 нед) происходит расширение сосудов и уменьшение общего периферического сопротивления, артериальное давление при этом существенно снижается. Снижение тонуса сосудов при систематическом назначении пропранолола объясняют несколькими причинами:

- восстановлением барорецепторного депрессорного рефлекса (при гипертонической болезни этот рефлекс подавлен вследствие снижения чувствительности барорецепторов дуги аорты);
- уменьшением выделения норадреналина окончаниями адренергических волокон (вследствие блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов);

— уменьшением выделения ренина юкстагломерулярными клетками почек — в результате снижается синтез ангиотензина II — вещества, обладающего выраженным сосудосуживающими свойствами (под действием ренина происходит превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который затем превращается в ангиотензин II);

— угнетением центральных звеньев симпатической регуляции сосудистого тонуса.

Стенокардия напряжения. При стенокардии напряжения происходит снижение доставки кислорода к сердцу из-за сужения просвета коронарных сосудов вследствие образования атеросклеротических бляшек. Уменьшая силу и частоту сердечных сокращений, пропранолол уменьшает работу сердца — в результате снижается потребность миокарда в кислороде (см. раздел 20.1 «Средства, применяемые при стенокардии»).

Аритмии сердца. Пропранолол снижает автоматизм синоатриального узла и автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла, а также уменьшает автоматизм волокон Пуркинье, поэтому он эффективен при предсердных (наджелудочковых) тахиаритмиях и желудочковых экстрасистолах.

При тиреотоксикозе пропранолол уменьшает симптомы заболевания (снижает частоту сердечных сокращений). Кроме того, препарат применяют для профилактики приступов мигрени, для уменьшения трепора, связанного с повышением симпатической активности. Так как пропранолол оказывает угнетающее влияние на ЦНС, его можно назначать при состояниях, сопровождающихся чувством тревоги.

Пропранолол обладает местноанестезирующей активностью, поэтому его не применяют в виде глазных капель для снижения внутриглазного давления при глаукоме.

Пропранолол назначают внутрь и внутривенно. Обладает высокой липофильностью, поэтому прием препарата после еды способствует его более полному всасыванию. Вследствие интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень, пропранолол имеет низкую биодоступность (порядка 26%). Препарат почти на 90% связывается с белками плазмы крови, хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. $t_{1/2}$ пропранолола составляет 3–6 ч.

Побочные эффекты пропранолола, вызванные блокадой β_1 -адренорецепторов: чрезмерное снижение сердечного выброса (может привести к сердечной недостаточности), выраженная брадикардия, угнетение атриовентрикулярной проводимости вплоть до атриовентрикулярного блока.

Вследствие блокады β_2 -адренорецепторов пропранолол повышает тонус бронхов (у больных бронхиальной астмой может вызвать бронхоспазм) и периферических сосудов (вследствие нарушения кровотока в конечностях возникает ощущение холода). Пропранолол продлевает и усиливает гипогликемию, вызванную лекарственными средствами.

Пропранолол может вызвать побочные эффекты, связанные с угнетением ЦНС: вялость, быструю утомляемость, сонливость, нарушение сна, депрессию. Возможны тошнота, рвота, диарея.

При резкой отмене препарата после его длительного применения могут возникнуть приступы стенокардии (синдром отмены). Для уменьшения синдрома отмены дозу препарата следует снижать постепенно.

Противопоказан пропранолол при бронхиальной астме, при нарушении атриовентрикулярной проводимости, сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, заболеваниях периферических сосудов. При назначении β -адreno-

150 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

блокаторов больным сахарным диабетом, которые принимают синтетические гипогликемические средства, может развиться выраженная гипогликемия.

Надолол относится к неселективным β -адреноблокаторам длительного действия. $t_{1/2}$ составляет 14–24 ч. В связи с этим препарат назначают внутрь 1 раз в сут (независимо от приема пищи). Применяют в основном по тем же показаниям, что и пропранолол. В отличие от пропранолола обладает низкой липофильностью и практически не действует на ЦНС.

Тимолол применяют главным образом в офтальмологии при лечении открытогоугольной глаукомы. Снижение внутриглазного давления связывают с уменьшением секреции внутриглазной жидкости. На величину зрачка препарат не влияет. Тимолол выпускается в виде глазных капель (Арутимол, Офтан тимолол). При их инстилляции в глаз действие наступает через 20 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается 8–24 ч. Местные побочные эффекты: уменьшение секреции слезной жидкости, конъюнктивит, аллергические реакции. Тимолол может всасываться через слизистые оболочки глаза и оказывать резорбтивное действие. Возможна брадикардия, артериальная гипотензия, слабость и быстрая утомляемость, у больных бронхиальной астмой – опасность бронхоспазма. К препаратуре развивается тахифилаксия.

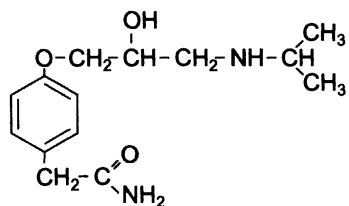
Пиндолол, окспренолол и бопиндолол относятся к β_1 , β_2 -адреноблокаторам с внутренней симпатомиметической активностью.

β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью оказывают слабое стимулирующее действие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы, так как они по существу являются не блокаторами, а частичными агонистами этих рецепторов (т.е. стимулируют их в меньшей степени, чем адреналин и норадреналин). В качестве частичных агонистов эти вещества устраняют действие адреналина и норадреналина (полных агонистов). Поэтому на фоне повышенного влияния симпатической иннервации они действуют подобно истинным β -адреноблокаторам – снижают силу и частоту сердечных сокращений, но в сравнительно меньшей степени – в результате в меньшей степени снижается сердечный выброс. На фоне пониженного симпатического тонуса эти препараты не оказывают такого действия.

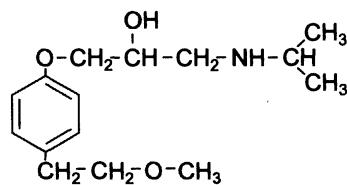
β -Аденоблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью применяют при гипертензии, стенокардии. Не вызывают выраженной брадикардии. В сравнении с неселективными β -адреноблокаторами они в меньшей степени влияют на тонус бронхов, периферических сосудов и действие гипогликемических средств. Бопиндолол отличается от окспренолола и пиндолола большей продолжительностью действия (24 ч).

Блокаторы β_1 -адренорецепторов (кардиоселективные): метопролол (Беталок), талинолол (Корданум), атенолол (Тенормин), бетаксолол (Локрен), небиволол (Небилет).

Селективные β_1 -адреноблокаторы блокируют преимущественно β_1 -адренорецепторы, не оказывая значительного влияния на β_2 -адренорецепторы. В сравнении с неселективными β -адреноблокаторами они в меньшей степени повышают



Атенолол.



Метопролол

тонус бронхов и периферических сосудов и мало влияют на действие гипогликемических средств. Поскольку при бронхиальной астме эти препараты могут несколько повышать тонус бронхов, они противопоказаны при бронхиальной астме.

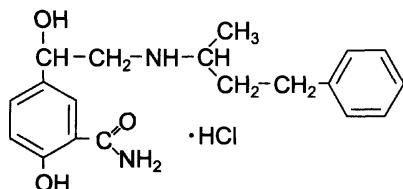
Метопролол и талинолол действуют 6–8 ч. Вводят внутрь и внутривенно. При введении внутрь назначают 2–3 раза в сут. В основном применяют по тем же показаниям, что и пропранолол.

Атенолол обладает большей продолжительностью действия. Эффект от однократного применения препарата сохраняется до 24 ч. Обладает низкой липофильностью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому в отличие от пропранолола практически не оказывает действия на ЦНС. Применяют атенолол при гипертонической болезни, стенокардии напряжения, аритмиях сердца, вводят внутрь и внутривенно. Внутрь назначают 1 раз в сут за 30–40 мин до еды.

Бетаксолол действует продолжительно – до 36 ч. Препарат применяют при гипертонической болезни, назначают внутрь 1 раз в сут. Кроме того, бетаксолол в виде глазных капель (Бетоптик) используется для снижения внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме. После однократной инстилляции действие препарата продолжается 12 ч. Может вызывать местные побочные реакции: жжение, боль, зуд в глазу, гиперемию конъюнктивы, аллергический конъюнктивит. Возможны проявления резорбтивного действия: брадикардия, гипотензия, у больных бронхиальной астмой – бронхоспазм.

Небилолол, кроме β -адреноблокирующей активности, обладает сосудорасширяющими свойствами. Применяют внутрь при гипертонической болезни, назначают 1 раз в сут.

3) Блокаторы α_1 - и β -адренорецепторов (α_1 - β -адреноблокаторы): лабеталол (Трандат), карведилол (Дилатренд), проксодолол.



Лабеталол

Лабеталол блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы и в меньшей степени α_1 -адренорецепторы. В результате блокады α_1 -адренорецепторов происходит расширение периферических сосудов и снижение общего периферического сопротивления. В результате блокады β_1 -адренорецепторов сердца снижается частота и сила сердечных сокращений. Таким образом лабеталол в отличие от α -адреноблокаторов снижает артериальное давление, не вызывая тахикардии. Основным показанием к применению лабеталола является гипертоническая болезнь. Для быстрого снижения артериального давления при гипертензивных кризах препарат вводят внутривенно, а для систематического лечения назначают внутрь. При введении внутрь действие препарата продолжается 8–12 ч. Блокада β_2 -адренорецепторов может привести к повышению тонуса бронхов у больных бронхиальной астмой. Препарат противопоказан при выраженной сердечной недостаточности, атриовентрикулярном блоке.

Карведилол блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы в большей степени (более чем в 10 раз), чем α_1 -адренорецепторы. По сравнению с лабеталолом оказывает более длительный антигипертензивный эффект. Кроме того, обладает антиоксидантными свойствами. Применяют карведилол при гипертонической

152 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

болезни, стенокардии, в комплексном лечении сердечной недостаточности. Назначают внутрь 1 раз в сут.

Проксолол применяют как антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое средство. Препарат назначают внутрь 3–4 раза в день. При гипертензивных кризах проксолол вводят внутривенно. Кроме того, в виде глазных капель проксолол применяют для снижения внутриглазного давления при глаукоме. После однократной инстилляции действие препарата сохраняется 8–12 ч.

9.2.2. Симпатолитики

Симпатолитики — резерпин, гуанетидин (Октадин, Исмелин) — тормозят передачу возбуждения с окончаний постгангионарных адренергических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора норадреналина в варикозных утолщениях. При этом уменьшается выделение норадреналина адренергическими нервными окончаниями. В результате устраняется влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды — уменьшается частота и сила сердечных сокращений, сосуды расширяются, артериальное давление снижается.

Устранение симпатических влияний приводит к тому, что начинает преобладать влияние парасимпатической иннервации. В результате происходит усиление моторики желудочно-кишечного тракта (возможна диарея), повышение секреции пищеварительных желез. Эти явления устраняются атропином.

При уменьшении выделения медиатора адренергическими нервными окончаниями компенсаторно увеличивается количество аденорецепторов на постсинаптической мемbrane эффекторных клеток. Поэтому на фоне симпатолитиков препараты адреномиметиков оказывают более сильное и продолжительное действие. Таким образом, симпатолитики не устраняют, а, наоборот, усиливают эффекты введенных извне (экзогенных) адреномиметиков.

Выраженными симпатолитическими свойствами обладает резерпин — алкалоид раувольфии (*Rauwolfia serpentina* Benth.) — растения, произрастающего в Индии. Корни этого растения с давних времен применяли в народной индийской медицине. По химической структуре резерпин является производным индола.

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина и дофамина в везикулах, которые находятся в варикозных утолщениях (окончаниях адренергических волокон). Он накапливается в мемbrane везикул и препятствует захвату везикулами дофамина (при этом уменьшается синтез норадреналина) и обратному захвату везикулами норадреналина (см. рис. 9.1). В цитоплазме нервных окончаний норадреналин подвергается окислительному дезаминированию под влиянием МАО (инактивируется). В результате истощаются запасы норадреналина в окончаниях адренергических волокон, меньше адреналина выделяется в синаптическую щель и нарушается передача возбуждения в адренергических синапсах. Таким образом, резерпин ослабляет влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды. Вследствие расширения сосудов и уменьшения сердечного выброса артериальное давление снижается. Основной терапевтический эффект резерпина — гипотензивный.

Резерпин проникает через гематоэнцефалический барьер и уменьшает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС. В связи со снижением уровня дофамина в ЦНС резерпин оказывает слабый антипсихотический эффект. Однако в настоящее время резерпин в качестве антипсихотического средства не используется. Применяют резерпин при гипертонической болезни. Назначают

внутрь 2–3 раза в день. Артериальное давление при введении резерпина снижается постепенно и максимальный эффект наблюдается через 1–2 недели. Для купирования гипертонического криза и при тяжелых формах гипертонической болезни применяют растворимую форму резерпина (рауседил). Препарат вводят внутримышечно или внутривенно.

В сочетании (в фиксированных комбинациях) с другими антигипертензивными веществами резерпин входит в состав комплексных препаратов, выпускаемых под названиями: Адельфан, Бринердин, Кристепин, Трирезид К (см. гл. 21 «Гипотензивные средства»).

Побочные эффекты резерпина, связанные с повышением влияния парасимпатической иннервации: усиление секреции желез желудка (возможно обострение язвенной болезни желудка), диарея, брадикардия. Вследствие расширения сосудов возможен отек слизистой оболочки носовой полости (заложенность носа). При применении резерпина (чаще в высоких дозах) могут возникать побочные эффекты, связанные с его угнетающим действием на ЦНС: вялость, сонливость, депрессия, редко – экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм). Антагонистами резерпина в отношении его угнетающего влияния на ЦНС являются ингибиторы МАО (ниаламид), которые восстанавливают баланс катехоламинов и серотонина в тканях мозга.

Гуанетидин отличается от резерпина по механизму симпатолитического действия.

- Гуанетидин вытесняет норадреналин из систем обратного нейронального захвата – в результате он вместо норадреналина захватывается окончаниями симпатических волокон.

- В цитоплазме нервных окончаний он проникает внутрь везикул и вытесняет из них норадреналин. Вытесненный из везикул норадреналин разрушается МАО.

- В везикулах гуанетидин препятствует синтезу норадреналина из дофамина.

Кроме того, гуанетидин угнетает выделение норадреналина из нервных окончаний.

В результате происходит резкое снижение (истощение) запасов норадреналина. Это приводит к уменьшению влияния симпатической иннервации на сердце и сосуды и снижению артериального давления (вследствие расширения сосудов и уменьшения сердечного выброса). Гипотензивное действие гуанетидина развивается медленно и достигает максимума только на 7–8-й день лечения. Препарат действует длительно – после его отмены действие продолжается в течение 2 нед.

В отличие от резерпина гуанетидин вызывает выраженную ортостатическую гипотензию. Кроме того, возникают такие же побочные эффекты, как при применении резерпина: брадикардия, увеличение секреции пищеварительных желез, диарея, заложенность носа. В отличие от резерпина гуанетидин не оказывает влияния на ЦНС (не проникает через гематоэнцефалический барьер). Из-за выраженных побочных эффектов гуанетидин в настоящее время назначают редко, в основном при тяжелых формах артериальной гипертензии.

Взаимодействие средств, блокирующих адренергические синапсы, с другими лекарственными средствами

Средства, блокирующие адренергические синапсы	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Фентоламин	Гуанетидин	Усиление ортостатической гипотензии

Окончание таблицы

1	2	3
Празозин	Другие гипотензивные средства Диуретики	Усиление гипотензивного эффекта, повышение вероятности ортостатической гипотензии
	Нестероидные противовоспалительные средства	Уменьшение гипотензивного эффекта празозина
Пропранолол	Гипогликемические средства	Усиление и пролонгирование пропранололом гипогликемии; пропранолол устраниет и таким образом маскирует симптомы гипогликемии (повышение ЧСС и артериального давления)
	Средства для ингаляционного наркоза	Увеличение риска развития кардиодепрессивного и гипотензивного эффектов
	Нестероидные противовоспалительные средства	Уменьшение гипотензивного эффекта пропранолола
	Лидокаин	Уменьшение скорости элиминации лидокаина
Атенолол		См. Пропранолол
Лабеталол	Другие гипотензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта
	Галогенсодержащие средства для наркоза	Возможно развитие чрезмерной гипотензии и значительное уменьшение сердечного выброса
Резерпин	Ингибиторы МАО	Повышение АД, опасность развития гипертензивного криза
	Средства, угнетающие ЦНС (снотворные, средства для наркоза и др.)	Усиление угнетающего действия препаратов на ЦНС
	M-холиноблокаторы	Снижение антисекреторной активности M-холиноблокаторов
	Бромокриптина	Снижение влияния бромокриптина на секрецию пролактина

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Фентоламин (Phentolamine)	Регитин	Таблетки по 0,025 г	Внутрь препарат принимают за 30–40 мин до еды. Пропущенную дозу следует принять как можно

Окончание таблицы

1	2	3	4
			раньше; не рекомендуется принимать препарат, если до приема следующей дозы осталось мало времени
Празозин (Prazosinum)	Адверзутен Пратсиол	Таблетки по 0,001 и 0,005 г	Таблетки празозина принимают независимо от приема пищи. Пропущенная доза — см. фентоламин
Пропранолол (Propranololum)	Анаприлин Индерал Обзидан	Таблетки по 0,01; 0,04 и 0,08 г; ампулы по 1 мл 0,25% раствора	Препарат принимают внутрь после еды, смешивая с жидкостью (вода, соки), нетвердой пищей (яблочное пюре, пудинг). Отмена препарата производится постепенно. Пропущенную дозу препарата необходимо принять как можно скорее; не рекомендуется принимать пропущенную дозу, если до приема следующей дозы осталось менее 4 ч
Атенолол (Atenololum)	Тенормин	Таблетки по 0,05 и 0,1 г	Принимают внутрь за 30–40 мин до еды. Отмена препарата производится постепенно. Пропущенная доза: см. пропранолол
Тимолол (Timololum)	Арутимол, Оптимол	Глазные капли 0,25% и 0,5% раствора	При длительном применении возможно ослабление эффекта. После инстиляции раствора тимолола в конъюнктивальный мешок, следует пережать слезный канал для предупреждения всасывания вещества в кровь
Лабеталол (Labetalolum)	Трандат	Таблетки по 0,1 и 0,2 г. Ампулы по 5 мл 1% раствора	Таблетки принимают после еды, смешивая с жидкостью (вода, соки), нетвердой пищей (яблочное пюре, пудинг). Препарат отменяют постепенно. Пропущенная доза: см. пропранолол
Резерпин (Reserpinum)	Рауседил Серпин	Таблетки по 0,0001 и 0,00025 г; ампулы по 1 мл 0,1% и 0,25% раствора	Таблетки принимают после еды или за 30–40 мин до еды, запивая молоком для уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. Необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта, так как при приеме резерпина могут возникать сонливость и головокружение. Пропущенная доза: см. пропранолол

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Лекарственные средства, действующие на ЦНС, были известны с древних времен. Препаратам опия, мандрагоры, белладонны в Древнем Египте, средневековой Европе приписывались магические свойства; алкоголь использовался для снижения болевой чувствительности. Вместе с тем, арсенал средств, влияющих на функции ЦНС, был весьма незначительным в течение многих веков. Большинство заболеваний головного и спинного мозга оставались неизлечимыми. Лишь в XX веке были достигнуты значительные успехи в этой области. Во многом развитие фармакологии ЦНС было обусловлено достижениями физиологии и биохимии.

В ЦНС нейроны связаны между собой посредством синапсов, т.е. специальных контактов между отростками одних нейронов и телами или отростками других нейронов. Передачу возбуждения в синапсах от одного нейрона к другому осуществляют медиаторы (нейромедиаторы), которые выделяются из пресинаптических окончаний под воздействием нервного импульса. Нейромедиаторы действуют на специфические рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране и связанные с ионными каналами, ферментами. При этом изменяется функциональная активность нейронов. Нейромедиаторы могут действовать на рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране, таким образом регулируется выделение нейромедиатора в синаптическую щель.

К числу нейромедиаторов, участвующих в синаптической передаче в ЦНС, относятсяmonoамины, ацетилхолин, аминокислоты, пептиды.

Моноамины

К моноаминам относятся катехоламины (дофамин, норадреналин) и серотонин.

Дофамин

Основные дофаминергические структуры головного мозга расположены в черном веществе, неостриатуме, лимбической системе, гипоталамусе. Патологические изменения дофаминергических структур мозга играют роль в возникновении таких заболеваний, как паркинсонизм, шизофрения. В настоящее время выделено несколько подтипов дофаминовых рецепторов, которые объединены в 2 класса: D₁ (подтипы D₁ и D₅) и D₂ (подтипы D₂, D₃ и D₄). Между этими классами рецепторов существуют определенные функциональные различия, обусловленные тем, что дофаминовые рецепторы класса D₁ связаны с G_s-белками (активируют аденилатциклазу, в результате в клетках повышается уровень цАМФ), а рецепторы класса D₂ – с G_i-белками (ингибируют аденилатциклазу и снижают уровень цАМФ, а также активируют калиевые каналы).

Норадреналин

Значительная часть норадренергических нейронов расположена в голубом пятне (locus coeruleus) серого вещества моста, откуда аксоны нейронов проецируются в кору головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок, продолговатый и спинной мозг. В норадренергических синапсах ЦНС имеются как α-, так и β-адренорецепторы.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT)

Серотонинергические пути начинаются из ядер шва, моста и ствола головного мозга. Волокна, входящие в эти пути, распределяются в головном мозге, контроли-

руя многие функции ЦНС – участвуют в регуляции аппетита, цикла сон – бодрствование, активности нейронов антиноцицептивной системы, рвотного центра, лимбической системы. Выделяют значительное число подтипов серотониновых рецепторов, сгруппированных в подразделения 5-HT_{1A-F}, 5-HT_{1A-C} и т.д. При стимуляции различных подтипов серотониновых рецепторов возникают как тормозные эффекты (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}), так и эффекты возбуждения (5-HT_{1C}, 5-HT₂, 5-HT₃ и 5-HT₄). Среди этих рецепторов только 5-HT₃-рецепторы являются ионотропными (непосредственно связаны с ионными каналами), остальные подтипы серотониновых рецепторов взаимодействуют с ионными каналами и ферментами через G-белки.

Ацетилхолин

Холинергические нейроны локализованы в большинстве областей ЦНС. Холинергическая передача имеет важное функциональное значение в неостриатуме и коре головного мозга. Посредством холинергической передачи осуществляется регуляция как психических, так и моторных функций; установлена ее роль в процессах обучения, запоминания. Н-холинорецепторы, сходные с Н-холинорецепторами вегетативных ганглиев, расположены на тормозных клетках Реншоу в спинном мозге, а М-холинорецепторы находятся в синапсах различных отделов головного мозга (в коре головного мозга, неостриатуме).

Аминокислоты

Тормозные аминокислоты

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) относится к монокарбононым аминокислотам; является основным тормозным медиатором в ЦНС. Среди ГАМК-рецепторов выделяют 2 основных подтипа: ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы. ГАМК_A-рецептор связан с мембранным каналом для Cl⁻, который открывается при возбуждении рецептора под действием ГАМК. Ионы хлора поступают через канал внутрь клетки, что вызывает гиперполяризацию мембраны, т.е. тормозной эффект. В настоящее время имеются данные о гетерогенности ГАМК_A-рецепторов, что объясняет различия в эффектах веществ угнетающего типа.

ГАМК_B-рецепторы связаны с G-белками, стимулирующими аденилатциклазу, и посредством этого механизма регулируют биохимические процессы в клетке и воздействуют на ионные каналы. При стимуляции ГАМК_B-рецепторов в клетке повышается уровень цАМФ и уменьшается проникновение в клетку ионов Ca²⁺, что приводит к развитию тормозных эффектов.

Глицин, как и ГАМК, является монокарбоновой аминокислотой и, воздействуя на глициновые рецепторы, оказывает аналогичное тормозное влияние на нейроны (повышается проницаемость хлорных каналов, ионы Cl⁻ поступают в клетку, возникает гиперполяризация мембраны). Наибольшая концентрация этого медиатора отмечена в сером веществе спинного мозга.

Возбуждающие аминокислоты

L-Глутамат относится к дикарбоновым аминокислотам, присутствует во всех отделах головного и спинного мозга. Обладает выраженным активирующим действием на нейроны, является возбуждающим медиатором в ЦНС. Глутаматные рецепторы подразделяются на «метаботропные», связанные с G-белками, и «ионотропные», непосредственно связанные с ионными каналами. Ионотропные глутаматные рецепторы связаны с натриевыми каналами, которые открываются

158 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

при стимуляции рецепторов – в результате ионы Na^+ поступают в клетку, что вызывает деполяризацию мембранны и возбуждающий эффект. Связанные с каналами рецепторы по чувствительности к химическим анализаторам подразделяются на АМРА-рецепторы (чувствительны к амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте), кайнатные рецепторы (чувствительны к кайновой кислоте, выделенной из морских водорослей) и NMDA-рецепторы (чувствительны к N-метил-D-аспартату). Стимуляция АМРА- и кайнатных рецепторов вызывает быструю деполяризацию в большинстве глутаматергических синапсов в головном и спинном мозге. NMDA-рецепторы также вовлечены в синаптическую передачу, однако они в большей степени определяют пластичность синаптической передачи, что имеет важное значение для процессов обучения и памяти. Экспериментально было установлено, что блокада этих рецепторов предупреждает дегенерацию нейронов головного мозга при ишемии. Другая эндогенная возбуждающая аминокислота – L-аспартат действует аналогично глутамату.

Пептиды

Роль пептидов в регуляции активности ЦНС установлена сравнительно недавно, поэтому уверенно говорить о пептидергической передаче можно лишь в отношении некоторых соединений. Так, энкефалины и эндорфины являются агонистами опиоидных рецепторов мозга. Субстанция Р участвует в передаче болевых (ноцицептивных) импульсов в спинном мозге. Многие физиологически активные пептиды (холецистокинин, пептид дельта-сна, VIP, нейропептид Y) имеют места связывания в ЦНС, но полностью их роль как нейромедиаторов пока не доказана. Предполагается, что эти вещества могут оказывать на синаптическую передачу регулирующее (нейромодуляторное) действие.

Известны и другие вещества, которые наряду с нейромедиаторной функцией (передачей возбуждения в синапсах) оказывают на синаптическую передачу в ЦНС регулирующее действие, т.е. выполняют роль нейромодуляторов. К таким веществам могут быть отнесены аденоzin, АТФ, оксид азота, гистамин. В регуляции ряда функций ЦНС принимают участие простагландины.

Анализ нейромедиаторных систем головного мозга позволил найти возможные «мишени» действия для лекарственных веществ.

Большинство лекарственных веществ, влияющих на ЦНС, действуют на синаптическую передачу в головном или спинном мозге. Вещества могут действовать на различных этапах синаптической передачи как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровне. Лекарственные вещества могут воздействовать на синтез медиатора (леводопа), выделение медиатора в синаптическую щель (амфетамин). Эффекты многих лекарственных веществ связаны со стимуляцией соответствующих рецепторов (опиоидные анальгетики, бензодиазепины) или с блокадой рецепторов (антипсихотические средства). Используются вещества, которые ингибируют обратный нейрональный захват медиатора (трициклические антидепрессанты), нарушают процесс депонирования медиатора в везикулах (резерпин) и процесс метаболической инактивации медиатора в цитоплазме нервной клетки (ингибиторы МАО).

Кроме того, некоторые лекарственные вещества оказывают влияние на ЦНС непосредственно взаимодействуя с ионными каналами (противоэpileптические средства из группы блокаторов натриевых, кальциевых каналов) или ферментами (парацетамол – ингибитор циклооксигеназы).

Известны вещества, которые оказывают нормализующее действие на энергетический обмен в нервных клетках (ноотропные средства).

Лекарственные вещества, действующие на ЦНС, подразделяются на следующие группы:

- средства для наркоза;
- снотворные средства;
- противоэпилептические средства;
- противопаркинсонические средства;
- болеутоляющие средства (анальгетики);
- аналептики;
- психотропные средства: нейролептики, антидепрессанты, соли лития, анксиолитики, седативные средства, психостимуляторы, ноотропные средства.

Средства для наркоза, снотворные наркотического типа действия оказывают неизбирательное (общее) угнетающее действие на ЦНС.

Противоэпилептические и противопаркинсонические средства, анальгетики, нейролептики, анксиолитики оказывают относительно избирательные угнетающие эффекты на определенные структуры и функции ЦНС.

Аналептики стимулируют жизненно важные центры – дыхательный и сосудодвигательный. Психостимуляторы активируют высшую нервную деятельность.

Глава 10

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (общие анестетики)

Наркоз (от лат. *narcosis* – оцепенение, оглушение) – обратимое угнетение функций ЦНС, сопровождающееся потерей сознания, утратой чувствительности, в том числе болевой, угнетением соматических и вегетативных рефлексов, снижением мышечного тонуса. Наркоз используется при проведении хирургических операций.

Попытки уменьшить боль во время хирургических операций предпринимались еще в древнем Египте и Риме с помощью алкоголя или опия. Однако официальной датой открытия наркоза считается 16 октября 1846 г., когда У. Мортон во время операции использовал для наркоза диэтиловый эфир. Через год Д. Симпсон впервые применил для наркоза хлороформ. Большое значение для внедрения средств для наркоза в хирургическую практику имели работы выдающегося русского хирурга Н.И. Пирогова, который уже с 1847 г. стал использовать для обезболивания во время хирургических операций диэтиловый эфир.

При применении средств для наркоза важны следующие основные характеристики: быстрота наступления наркоза без выраженного возбуждения, достаточная глубина наркоза, позволяющая проводить операцию в оптимальных условиях, хорошая управляемость глубиной наркоза, быстрый и без последствий выход из наркоза. Средства для наркоза должны иметь достаточную широту наркотического действия (наркотическую широту) – диапазон между концентрацией вещества, в которой оно вызывает стадию глубокого хирургического наркоза, и минимальной токсической концентрацией, при которой наступает остановка дыхания вследствие угнетения дыхательного центра.

Кроме того, средства для наркоза не должны вызывать раздражения тканей в месте введения, должны обладать минимальными побочными эффектами. Вещества, применяемые для наркоза, не должны быть взрывоопасными. Однако в настоящее время нет препаратов, обладающих всеми указанными свойствами. В связи с этим в современной анестезиологической практике, как правило, при-

160 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

меняют комбинации средств для наркоза, что позволяет уменьшать количество вводимых препаратов и, следовательно, их нежелательные эффекты.

В зависимости от путей введения выделяют средства для ингаляционного и неингаляционного наркоза.

Средства для ингаляционного наркоза

Летучие жидкости

Галотан (Фторотан), энфлуран (Этран), изофлуран (Форан), севофлуран, диэтиловый эфир.

Газообразные вещества

Азота закись

Средства для неингаляционного наркоза

Тиопентал-натрий, пропофол (Деприван), кетамин (Калипсол), пропанидид (Сомбривин), этомидат.

10.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Механизм действия средств для ингаляционного наркоза полностью не ясен. Известно, что препараты этой группы понижают спонтанную и вызванную активность нейронов различных областей головного мозга. Одной из концепций, объясняющих их механизм действия, является липидная теория. Средства для наркоза относятся к высоколипофильным веществам. Эти соединения легко растворяются в липидном бислое мембран нейронов, что приводит к последующим конформационным изменениям ионных каналов и нарушению трансмембранных транспорта ионов. Препараты этой группы повышают проницаемость калиевых и уменьшают проницаемость быстрых натриевых каналов, что соответственно вызывает гиперполяризацию и нарушает процесс деполяризации мембран нейронов. В результате нарушается межнейронная передача возбуждения и развиваются тормозные эффекты. Кроме того, полагают, что средства для ингаляционного наркоза уменьшают выделение ряда медиаторов (ацетилхолина, дофамина, серотонина, норадреналина) в головном мозге.

Чувствительность различных отделов мозга к средствам для наркоза варьирует. Вначале угнетаются синапсы ретикулярной формации и коры головного мозга, в последнюю очередь дыхательный и сосудодвигательный центры. Это объясняет наличие определенных стадий в действии средств для наркоза. Так, в действии этилового эфира выделяют 4 стадии:

I – стадия анальгезии (с лат. *an* – отрицание, *algos* – боль) характеризуется снижением болевой чувствительности, постепенным угнетением сознания (однако пациент еще находится в сознании). Частота дыхания, пульс и артериальное давление не изменены. К концу первой стадии развивается выраженная анальгезия и амнезия (потеря памяти).

II – стадия возбуждения. Во время этой стадии у пациента утрачивается сознание, развивается речевое и двигательное возбуждение (характерны немотивированные движения). Дыхание нерегулярное, отмечается тахикардия, зрачки расширены, усиливается кашлевой и рвотный рефлексы, вследствие чего возможно возникновение рвоты. Спинномозговые рефлексы и мышечный тонус повышенны. Стадия возбуждения объясняется угнетением коры головного мозга, в связи с чем уменьшаются ее тормозные влияния на нижележащие центры, при этом происходит повышение активности подкорковых структур (в основном среднего мозга).

III – стадия хирургического наркоза. Начало этой стадии характеризуется нормализацией дыхания, отсутствием признаков возбуждения, значительным снижением мышечного тонуса и угнетением безусловных рефлексов. Сознание и болевая чувствительность отсутствуют. Зрачки сужены, дыхание регулярное, артериальное давление стабилизируется, в стадии глубокого хирургического наркоза происходит урежение пульса. При углублении наркоза частота пульса меняется, возможны сердечные аритмии и снижение артериального давления. Происходит постепенное угнетение дыхания. В этой стадии выделяют 4 уровня.

1-й уровень (III_1) – поверхностный наркоз;

2-й уровень (III_2) – легкий наркоз;

3-й уровень (III_3) – глубокий наркоз;

4-й уровень (III_4) – сверхглубокий наркоз.

IV – стадия восстановления. Наступает при прекращении введения препарата. Постепенно происходит восстановление функций ЦНС в порядке, обратном их появлению. При передозировке средств для наркоза развивается агональная стадия, обусловленная угнетением дыхательного и сосудов двигателного центров.

Эта последовательность стадий наркоза в полном объеме характерна для дизтилового эфира. При применении других ингаляционных средств для наркоза стадия возбуждения выражена в меньшей степени, выраженность стадии анальгезии также может быть различной.

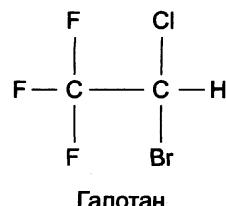
Как уже было сказано, существенным фактором в развитии наркоза является неодинаковая чувствительность различных отделов ЦНС к общим анестетикам. Так, высокая восприимчивость к ним нейронов желатинозной субстанции спинного мозга, участвующих в проведении болевых импульсов, является причиной анальгезии на I стадии наркоза, когда сознание еще сохранено. Большая устойчивость нейронов подкорковых структур позволяет поддерживать основные параметры жизнедеятельности организма при угнетении коры головного мозга, отсутствии сознания во время стадии хирургического наркоза.

К средствам для ингаляционного наркоза относятся жидкые летучие вещества галотан, энфлуран, изофлуран. Активность этих средств для ингаляционного наркоза очень высока, в связи с чем их введение производится с помощью специальных наркозных аппаратов, позволяющих точно дозировать ингаляируемые вещества. Пары летучих жидкостей поступают в дыхательные пути через интубационную трубку, введенную в трахею.

Преимуществом ингаляционного наркоза является высокая управляемость, так как препараты этой группы легко всасываются и быстро выделяются из организма через легкие.

Галотан относится к фторсодержащим алифатическим соединениям. Представляет собой бесцветную, прозрачную, подвижную, легко летучую жидкость, со специфическим запахом. В связи с тем, что галотан разлагается под действием света, препарат выпускается во флаконах из темного стекла. Галотан при смешивании с воздухом не горит и не взрывается.

Галотан обладает высокой наркотической активностью. В смеси с кислородом или воздухом способен вызвать стадию хирургического наркоза. Наркоз наступает быстро (через 3–5 мин), без выраженной стадии возбуждения, легко управляем. После прекращения ингаляции пациенты начинают приходить в сознание через 3–5 мин. Галотан обладает достаточной наркотической широтой, во время стадии хирурги-



ческого наркоза вызывает достаточное расслабление скелетных мышц. Пары галотана не раздражают дыхательные пути. Аналгезия и миорелаксация при применении галотана меньше, чем при эфирном наркозе, поэтому его комбинируют с закисью азота и куареподобными средствами. Галотан используется для наркоза при оперативных вмешательствах, в том числе при полостных операциях.

При применении галотана возникает ряд побочных эффектов. Галотан снижает сократимость миокарда, вызывает брадикардию (результат стимуляции центра блуждающего нерва). Артериальное давление снижается в связи с угнетением сосудовдвигательного центра, симпатических ганглиев (гангиоблокирующее действие), а также прямого миотропного воздействия на стенки сосудов. Галотан сенсибилизирует миокард к катехоламинам – адреналину и норадреналину: введение этих препаратов на фоне галотанового наркоза вызывает нарушения сердечного ритма (при необходимости повышения артериального давления применяют фенилэфрин). Галотан потенцирует гипотензивное действие ганглиоблокаторов, β -адреноблокаторов, диазоксида и диуретиков.

Имеются данные о гепатотоксическом действии галотана, которое связано с образованием токсичных метаболитов (не рекомендуют применять при заболевании печени), возможно нефротоксическое действие.

При сочетании галотана с сукцинилхолином существует опасность возникновения злокачественной гипертермии (повышение температуры тела до 42–43 °C, спазм скелетных мышц), что связано с повышением уровня внутриклеточного кальция. В этом случае применяют дантролен, снижающий уровень внутриклеточного кальция.

Энфлуран сходен по свойствам с галотаном, но менее активен. Наркоз при применении энфлурана наступает быстрее и характеризуется более выраженной миорелаксацией. Важным свойством энфлурана является то, что он в меньшей степени сенсибилизирует миокард к адреналину и норадреналину (меньше опасность возникновения аритмий), снижен риск гепатотоксического и нефротоксического эффектов.

Изофлуран является изомером энфлурана, менее токсичен – не провоцирует развитие аритмий, не обладает гепатотоксическими и нефротоксическими свойствами.

Наиболее новым препаратом из группы фторсодержащих соединений является севофлуран. Препарат действует быстро, характеризуется легкой управляемостью и быстрым выходом из наркоза, практически не оказывает отрицательного действия на функцию внутренних органов, мало влияет на сердечно-сосудистую систему и дыхание. Используется как в клинической, так и в амбулаторной практике.

Диэтиловый эфир (эфир для наркоза) обладает высокой активностью и большой наркотической широтой. Вызывает выраженную анальгезию и миорелаксацию, но при его применении возникает большое количество нежелательных эффектов.

Наркоз при применении эфира развивается медленно; выражена длительная стадия возбуждения, характерен медленный выход из наркоза (примерно в течение 30 мин). Для полного восстановления функций головного мозга после прекращения наркоза необходимо несколько часов. Диэтиловый эфир раздражает дыхательные пути, в связи с чем усиливает секрецию слюнных и бронхиальных желез, возможны рефлекторное угнетение дыхания и частоты сердечных сокращений, рвота. Пары эфира легко воспламеняются и образуют с воздухом взрывоопасные смеси. В настоящее время эфир для наркоза применяется крайне редко.

К газообразным средствам для наркоза относят азота закись (N_2O) – бесцветный газ без запаха. Сама закись азота не горит и не взрывается, однако поддерживает горение и с парами эфира образует взрывоопасные смеси.

Закись азота обладает низкой наркотической активностью и может вызывать стадию хирургического наркоза только в гипербарических условиях. В концентрации 20% во вдыхаемой смеси закись азота проявляет анальгетическое действие. При увеличении концентрации до 80% способна вызвать поверхностный наркоз. Для предупреждения гипоксии в медицинской практике применяют газовые смеси, содержащие не более 80% закиси азота и 20% кислорода (что соответствует его содержанию в воздухе). При использовании указанной смеси быстро возникает поверхностный наркоз без стадии возбуждения, который характеризуется хорошей управляемостью, но отсутствием миорелаксации. Пробуждение наступает практически в первые минуты после прекращения ингаляции.

Закись азота используется для обезболивания кратковременных операций в стоматологии, гинекологии, обезболивания родов, купирования болей при инфаркте миокарда и острой коронарной недостаточности, остром панкреатите. В связи с низкой наркотической активностью используют в комбинации с более активными средствами для наркоза.

Закись азота не метаболизируется в организме, выводится практически полностью через легкие. Побочные эффекты при кратковременном применении практически отсутствуют, но при длительных ингаляциях возможно развитие лейкопении, мегалобластической анемии, нейропатии. Эти эффекты связаны с окислением кобальта в молекуле витамина B_{12} под действием закиси азота, что приводит к недостаточности витамина.

При комбинировании со средствами, используемыми в анестезиологической практике (некоторые анальгетики, нейролептики), возможно снижение артериального давления и сердечного выброса.

10.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Идея использования средств для неингаляционного наркоза впервые была высказана Н.И. Пироговым еще в 1847 г., когда он предложил и испытал в клинике ректальный эфирный наркоз. Практическое применение идеи Н.И. Пирогова нашло после получения активных нелетучих средств для наркоза. Первым таким средством стал гедонал – вещество, предложенное в 1909 г. Н.П. Кравковым для внутривенного наркоза и испытанное в хирургической клинике С.П. Федорова.

К средствам для неингаляционного наркоза относятся вещества разного химического строения, различной продолжительности действия. Как правило, эти лекарственные средства вводятся внутривенно, реже – ректально.

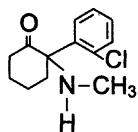
Современные средства для неингаляционного наркоза имеют латентный период короче, чем ингаляционные общие анестетики. При этом для использования неингаляционных средств не нужна сложная и дорогостоящая аппаратура, нет необходимости очистки воздуха от выдыхаемого ингаляционного анестетика.

В отличие от ингаляционного, внутривенный наркоз протекает практически без стадии возбуждения. Высокая липофильность позволяет препаратам этой группы легко проникать в мозг. Необходимо учитывать, что в случае использования средств для внутривенного наркоза управляемость глубиной наркоза низкая.

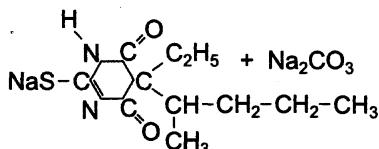
Современные препараты для внутривенного наркоза по продолжительности действия могут быть разделены на следующие группы:

164 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

- Кратковременного действия (продолжительность наркоза до 15 мин) пропанидид, пропофол, этомидат, кетамин.
- Средней продолжительности действия (продолжительность наркоза 20–30 мин) тиопентал-натрий, гексенал.
- Длительного действия (продолжительность наркоза 60 мин и более) натрия оксибутират.



Кетамин



Тиопентал-натрий

Пропанидид – маслянистая жидкость. Выпускается в виде раствора в ампулах. После внутривенного введения наркоз наступает через 20–40 с без стадии возбуждения и продолжается 3–4 мин (препарат «ультракороткого» действия, так как быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови).

Пропанидид используют для вводного наркоза (введение в состояние наркоза без стадии возбуждения), а также для кратковременного наркоза при биопсии, вправлении вывихов, удалении зубов. Вследствие быстрого выхода из наркоза (сознание восстанавливается через 2–3 мин, а через 20–30 мин восстанавливаются психомоторные функции), пропанидид удобен для амбулаторной практики.

При применении пропанидода сначала возникает кратковременная гипервентиляция с последующим угнетением дыхания (апноэ продолжительностью 10–30 с), возможны тахикардия и снижение артериального давления, в начале наркоза у некоторых больных возникают мышечные подергивания. Пропанидид оказывает некоторое раздражающее действие, вследствие чего возникают болевые ощущения по ходу вены. Возможны аллергические реакции.

Пропофол – 2,6-диизопропилфенол, в воде нерастворим. Вводят внутривенно в виде эмульсии. При внутривенном введении пропофол вызывает быстрое развитие наркоза (через 30–40 с) с минимальной стадией возбуждения. Возможно кратковременное угнетение дыхания. Пробуждение быстрое (сознание восстанавливается через 4 мин). Продолжительность наркоза после однократного введения 3–10 мин. Препарат вводят дробно или капельно для введения в наркоз или поддержания наркоза в комбинации со средствами для ингаляционного наркоза. Пропофол лишен анальгетических свойств, поэтому его часто комбинируют с наркотическими анальгетиками. Препарат также применяют как седативное средство (в дозах, в 2–5 раз меньших, чем наркотические) при кратковременных хирургических манипуляциях, искусственной вентиляции легких.

Метаболизируется препарат в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатирования. Метаболиты выделяются почками.

Пропофол вызывает брадикардию, снижает артериальное давление, не исключено отрицательное инотропное действие. Пациенты отмечают лучшую переносимость препарата по сравнению с другими средствами для наркоза. Препарат не вызывает рвоту в посленаркозном периоде. Пропофол не нарушает функции печени и почек. В месте введения возможна болезненность по ходу вены, реже возникают флегмиты или тромбозы. Возможны аллергические реакции.

Этомидат относится к группе карбоксилированных имидазолов, используется для вводного или сбалансированного наркоза. Этомуидат является весьма активным средством для наркоза ультракороткого действия (продолжительность

3–5 мин), не обладает анальгетической активностью, что часто приводит к необходимости его комбинирования с наркотическими анальгетиками. При внутривенном введении этомидат вызывает потерю сознания в течение 5 мин, которая сопровождается понижением артериального давления. Во время наркоза возможны спонтанные мышечные сокращения. В послеоперационном периоде часто возникает рвота, особенно при комбинированном применении с наркотическими анальгетиками. Этомуидат угнетает стероидогенез в коре надпочечников, что приводит к снижению уровня гидрокортизона и альдостерона в плазме крови даже после однократного введения препарата. Длительное введение этомидата может привести к недостаточности коры надпочечников (гипотензии, нарушению электролитного баланса, олигурии).

Кетамин – арилциклогексиламин, производное фенциклидина. Кетамин является уникальным препаратом, который вызывает так называемую «диссоциативную анестезию», обусловленную тем, что кетамин угнетает одни структуры мозга и не влияет на другие. При введении кетамина возникает выраженная анальгезия, легкий снотворный эффект, амнезия (потеря памяти) с сохранением самостоятельного дыхания, мышечного тонуса, гортанного, глоточного и кашлевого рефлексов; сознание утрачивается лишь частично. Стадию хирургического наркоза кетамин не вызывает. Механизм действия кетамина связан с блокадой NMDA-рецепторов нейронов головного мозга, вследствие чего устраняется возбуждающее действие глутамата на определенные структуры ЦНС.

Применяют кетамин как для вводного наркоза, так и самостоятельно для обезболивания при кратковременных болезненных процедурах (в частности, при обработке ожоговой поверхности). Кетамин обладает высокой липофильностью, вследствие чего легко проникает в мозг и его центральное действие развивается в течение 30–60 с после внутривенного введения, длительность действия составляет 5–10 мин. Препарат также вводят внутримышечно. При внутримышечном введении действие наступает через 2–6 мин и продолжается 15–30 мин.

Среди средств для неингаляционного наркоза только кетамин увеличивает частоту сердечных сокращений, сердечный выброс и повышает артериальное давление. Максимальное влияние на сердечно-сосудистую систему отмечено на 2–4 мин и постепенно снижается через 10–20 мин. Механизм этого воздействия связан со стимуляцией симпатической иннервации и нарушением обратного нейронального захвата норадреналина.

В послеоперационном периоде после применения кетамина возникают яркие, нередко кошмарные сновидения, психомоторное возбуждение, галлюцинации, которые устраняются диазепамом. Возможность возникновения послеоперационных психозов ограничивает широкое применение препарата.

Тиопентал-натрий – производное барбитуровой кислоты. Механизм действия обусловлен взаимодействием тиопентал-натрия с комплексом ГАМК_A-рецептор – хлорный канал и усилением действия эндогенной ГАМК, основного тормозного медиатора в ЦНС. Взаимодействия со специфическими местами связывания (барбитуратными рецепторами) на ГАМК_A-рецепторном комплексе, тиопентал вызывает изменение конформации ГАМК_A-рецептора, при этом повышается чувствительность рецептора к ГАМК, что приводит к более длительной активации хлорных каналов (ионы хлора входят в клетку и наступает гиперполяризация мембранны нейрона).

Отличается высокой наркотической активностью и быстрым развитием наркотического действия. Вследствие высокой липофильности тиопентал-натрий быстро проникает в ткани мозга и уже через 1 мин после внутривенного введения

166 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

вызывает наркоз без стадии возбуждения. Длительность наркоза после однократного введения составляет 15–25 мин. После выхода из наркоза развивается продолжительный посленаркозный сон. Этот феномен связан с особенностью фармакокинетики препарата: тиопентал-натрий накапливается в жировой ткани, при этом его концентрация в тканях мозга снижается. Это определяет небольшую продолжительность действия препарата. Последующее медленное выделение вещества из жировой ткани в кровь определяет способность тиопентала вызывать посленаркозный сон.

Тиопентал-натрий применяют для наркоза при кратковременных хирургических вмешательствах, для купирования психомоторного возбуждения и судорожных припадков. Наиболее часто тиопентал-натрий применяют для вводного наркоза (введение в состояние наркоза без стадии возбуждения). Препарат выпускают во флаконах в виде порошка, который растворяют перед внутривенным введением. Тиопентал-натрий необходимо вводить медленно, так как при быстром введении возможно угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров (вплоть до развития апноэ и коллапса).

Метаболизм тиопентал-натрия значительно длительнее, чем его перераспределение. В печени в час метаболизируется 12–16% вещества. Препарат противопоказан при нарушениях функции печени и почек (значительно увеличиваются продолжительность действия и токсичность тиопентал-натрия).

Натрия оксибутират по химическому строению и свойствам близок ГАМК, тормозному медиатору ЦНС. Натрия оксибутират в малых дозах оказывает седативное и мышечнорасслабляющее действие, а в больших – вызывает сон и наркоз. Наркотическая активность натрия оксибутират ниже, чем у тиопентал-натрия. Препарат медленно проникает в мозг и, как следствие, наркотическое действие развивается медленно, после внутривенного введения хирургическая стадия наркоза наступает только через 30–40 мин. Подобно всем неингаляционным средствам для наркоза натрия оксибутират не вызывает стадию возбуждения. Длительность наркотического эффекта после однократного применения составляет 2–4 ч. Для наркотического действия натрия оксибутират характерна выраженная миорелаксация. Натрия оксибутират повышает устойчивость организма к гипоксии.

Применяют натрия оксибутират внутривенно, ректально и внутрь для вводного и базисного наркоза, а также для купирования психического возбуждения, профилактики и лечения гипоксического отека мозга и эклампсии.

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска
1	2	3
Галотан (Halotanum) N ^o	Фторотан Флютран	Флаконы по 50 мл
Азота закись (Nitrogenium oxydulatum)		Металлические баллоны
Кетамина гидрохлорид (Ketamini hydrochloridum)	Калипсол Кеталар	Флаконы по 20 мл (0,05 г кетамина в 1 мл)
Тиопентал-натрий (Thiopentalum-natrium)	–	Флаконы по 0,5 и 1 г сухого порошка для инъекций

Глава 11

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства – лекарственные вещества, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному сну. Применяются при бессоннице с целью облегчения засыпания и обеспечения нормальной продолжительности сна.

Сон неоднороден по структуре. Выделяют две основные составляющие (фазы) сна, различающиеся характером волновых колебаний электрической активности клеток мозга на электроэнцефалограмме (отражение электрической активности мозга): медленноволновый сон и быстроволновый сон.

Медленноволновый сон (медленный, ортодоксальный, синхронизированный, non-REM-sleep), продолжительность которого составляет 75–80% от общего времени сна и имеет 4 последовательно развивающиеся фазы, от дремоты (1-я фаза) до фазы дельта-сна (4-я фаза), характеризующегося возникновением на ЭЭГ медленных высокочастотных дельта-волн.

Быстроволновый сон (быстрый, парадоксальный, десинхронизированный), повторяющийся через каждые 80–90 мин, сопровождается сновидениями и быстрыми движениями глаз (Rapid Eye Movement, REM-sleep). Длительность быстроволнового сна составляет 20–25% от общего времени сна.

Соотношения фаз сна и их ритмическую смену регулируют серотонин (является основным фактором, индуцирующим сон), мелатонин (фактор, обеспечивающий синхронизацию фаз сна), а также ГАМК, энкефалины и эндорфины, пептид δ-сна, ацетилхолин, дофамин, адреналин, гистамин.

Чередования фаз медленноволнового и быстроволнового сна характерны для нормального сна, при этом человек чувствует себя бодрым и выспавшимся. Расстройства естественного сна могут быть связаны с нарушением засыпания, глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения), продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение), с нарушением структуры сна (изменением соотношения медленного и быстрого сна).

Основное действие снотворных средств направлено на облегчение процесса засыпания, и/или на удлинение продолжительности сна. В зависимости от этого используются снотворные средства разной продолжительности действия. В небольших дозах снотворные средства оказывают седативный (успокаивающий) эффект.

Снотворные средства оказывают угнетающее действие на синаптическую передачу в ЦНС, причем одни из них относительно избирательно угнетают отдельные структуры и функции мозга (снотворные с ненаркотическим типом действия), а другие оказывают общее угнетающее действие на ЦНС, т.е. действуют неизбирательно (средства наркотического типа действия).

В соответствии с такими различиями в действиях, а также исходя из различий в химической структуре выделяют следующие основные группы снотворных средств.

Снотворные средства с ненаркотическим типом действия

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

а) Производные бензодиазепина

Нитразепам (Радедорм, Эуноктин), флунидазепам (Рогипнол), триазолам (Хальцион), мидазолам (Дормикум);

168 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

б) Препараты другой химической структуры (небензодиазепины)
Зопиклон (Имован, Пиклодорм), золпидем (Ивадал, Санвал).

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

Доксиламин (Донормил).

Снотворные средства с наркотическим типом действия

а) Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)

Фенобарбитал (Люминал);

б) Алифатические соединения

Хлоралгидрат.

Сон, который возникает при применении снотворных средств, несколько отличается от естественного (физиологического) сна. В первую очередь это касается изменения продолжительности быстроволнового сна: увеличивается латентный период в развитии этой фазы и уменьшается ее общая продолжительность. При отмене снотворных средств могут происходить обратные явления — латентный период фазы быстрого сна укорачивается, а сама фаза на какое-то время удлиняется. При этом возникает обилие сновидений, кошмарные сны, частые пробуждения. Эти явления, связанные с прекращением применения снотворного препарата, называют феноменом «отдачи».

Снотворные средства в неодинаковой мере нарушают соотношение между быстрой и медленной фазами сна (нарушают структуру сна). В большей степени это характерно для производных барбитуровой кислоты и в меньшей степени для бензодиазепинов. Мало изменяют структуру сна золпидем и зопиклон и практически не влияет хлоралгидрат.

К снотворным средствам предъявляются следующие основные требования: они должны быстро вызывать сон и поддерживать его оптимальную продолжительность, не нарушать естественного соотношения между фазами сна (не нарушать структуру сна), не вызывать угнетения дыхания, нарушения памяти, привыкания, физической и психической зависимости. В настоящее время нет снотворных средств, которые бы в полной мере удовлетворяли всем этим требованиям.

11.1. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НЕНЕНАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

11.1.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

a) Производные бензодиазепина

Производные бензодиазепина обладают анксиолитической активностью (устраняют чувство тревоги, беспокойство, напряженность, см. в главе 15 раздел «Анксиолитические средства») и оказывают снотворное, а в небольших дозах успокаивающее (седативное) действие. Устранение психического напряжения способствует успокоению и развитию сна. Кроме того, бензодиазепины снижают тонус скелетных мышц (эффект связан с подавлением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга) и проявляют противосудорожную активность, потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя и средств для наркоза и оказывают амnestическое действие (вызывают антероградную амнезию).

Анксиолитическое и снотворное действие бензодиазепинов обусловлено их угнетающим действием на лимбическую систему и активирующую ретикулярную формацию ствола мозга. Механизм этих эффектов связывают со стимуляцией бензодиазепиновых (сокращенно BZ, или ω , омега) рецепторов, агонистами ко-

торых они являются. Выделяют 3 подтипа ω -рецепторов (ω_1 , ω_2 , ω_3). Полагают, что снотворное действие бензодиазепинов обусловлено преимущественным связыванием с ω_1 -рецепторами.

Бензодиазепиновые рецепторы образуют единый комплекс с ГАМК_A-рецепторами, непосредственно связанными с хлорными каналами. ГАМК_A-рецептор — гликопротеин, состоящий из 5 субъединиц (2 α , 2 β , и γ), непосредственно контактирующих с хлорным каналом. ГАМК связывается с α - и β -субъединицами рецептора и вызывает открытие хлорного канала (рис. 11.1). Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов, расположенных на γ -субъединице ГАМК_A-рецептора, сопровождается повышением чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК.

При повышении чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК увеличивается частота открытия хлорных каналов, в результате большее число отрицательно заряженных ионов хлора поступают внутрь нейрона, что приводит к гиперполяризации нейрональной мембранны и развитию тормозных процессов.

Бензодиазепины используются при бессоннице, связанной с тревогой, стрессовой ситуацией, резкой сменой часовых поясов и характеризующейся трудностью засыпания, частыми ночных и/или ранними утренними пробуждениями. Их также применяют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями.

Бензодиазепины различаются по продолжительности действия на:

- препараты длительного действия: флунилтразепам;
- препараты средней продолжительности действия: нитразепам;
- препараты короткого действия: триазолам, мидазолам.

Препараты длительного действия и препараты средней продолжительности действия вызывают сон, который длится 6–8 ч. Продолжительность действия некоторых препаратов (флуразепам, диазепам) связана с образованием активных метаболитов. При применении бензодиазепинов, в особенности длительно действующих препаратов, возможны явления последействия в течение дня, которые проявляются в виде сонливости, вялости, замедления реакций. Поэтому бензодиазепины не следует назначать пациентам, профессиональная деятельность

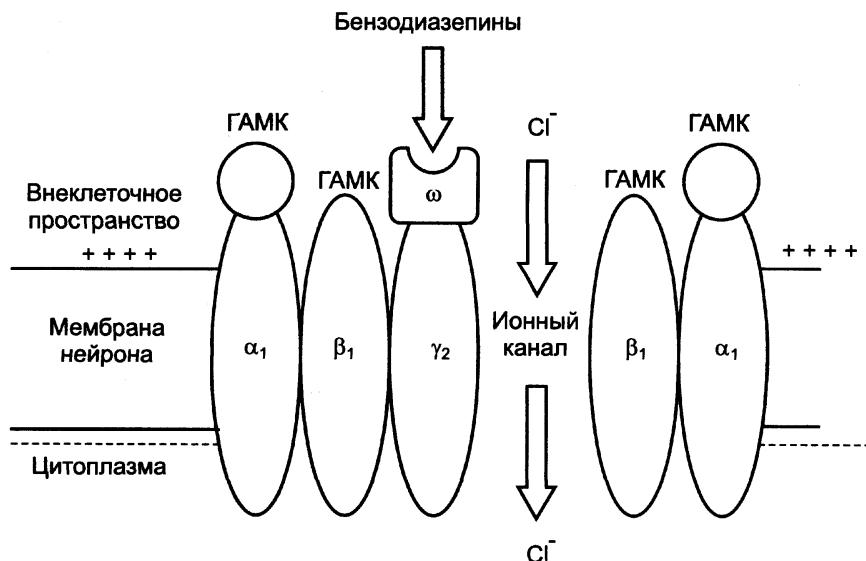
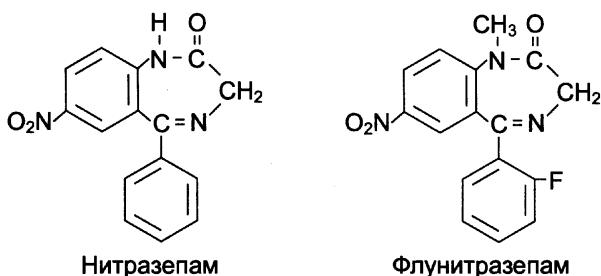


Рис. 11.1. Механизм действия бензодиазепинов.

которых требует быстроты реакции и повышенного внимания. При повторных применениях происходит кумуляция вещества.

Явления последействия менее характерны для препаратов короткого действия. Однако при резкой отмене кратковременно действующих препаратов чаще возникает феномен «отдачи». Для уменьшения этого эффекта бензодиазепины следует отменять постепенно. При повторном применении бензодиазепинов развивается привыкание, при этом для получения такого же снотворного эффекта необходимо увеличить дозу препарата. Возможно развитие лекарственной зависимости (как психической, так и физической). В случае развития физической зависимости синдром отмены протекает менее тягостно, чем при зависимости от барбитуратов.

По выраженности снотворного эффекта бензодиазепины уступают барбитуратам, но они обладают рядом преимуществ: в меньшей степени нарушают структуру сна, обладают большей широтой терапевтического действия (меньше опасность острого отравления), вызывают меньше побочных эффектов, менее выраженную индукцию микросомальных ферментов печени. К ним медленнее развивается толерантность и лекарственная зависимость.



Нитразепам применяется при бессоннице наиболее широко. Выпускают в виде таблеток. Назначают на ночь за 30–40 мин до сна. Действие после введения внутрь наступает через 30–60 мин и продолжается 6–8 ч ($t_{1/2}$ – 24–36 ч).

Кроме того, нитразепам применяют для премедикации перед хирургическими операциями и в связи с его противосудорожным действием при некоторых формах судорожных припадков (особенно у детей).

Для нитразепама в связи с его значительной продолжительностью действия характерны явления последействия: слабость, сонливость, нарушение концентрации внимания, замедление психических и двигательных реакций. Потенцирует действие алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС. Вызывает снижение артериального давления, возможно угнетение дыхания. Возможны парадоксальные реакции (особенно на фоне приема алкоголя) – повышенная агрессивность, острые состояния возбуждения со страхом, расстройства засыпания и сна. Нитразепам обладает способностью к кумуляции, при длительном применении к нему развивается привыкание.

Противопоказания: гиперчувствительность к бензодиазепинам, миастения, закрытоугольная глаукома, лекарственная зависимость, острые отравления средствами, угнетающими ЦНС (в том числе алкоголем), беременность и лактация.

Флунитразепам – препарат длительного действия. Снотворный эффект развивается через 20–45 мин и продолжается 6–8 ч (при этом увеличивается глубина сна). Метаболизируется в печени, выводится почками ($t_{1/2} = 24$ –36 ч). Побочные эффекты такие же, как у нитразепама.

Противопоказания: поражения печени и почек, миастения, беременность, грудное вскармливание. Не рекомендуется совместное использование с ингибиторами МАО.

Триазолам – препарат короткого действия ($t_{1/2}$ составляет 1–5 ч), при повторном применении кумулирует незначительно, последействие выражено в меньшей степени, чем у длительно действующих бензодиазепинов.

Мидазолам – препарат короткого действия ($t_{1/2}$ составляет 1–5 ч). Как снотворное средство назначают внутрь для облегчения засыпания. Препарат не кумулирует при повторных введениях, явления последействия выражены незначительно. Мидазолам в основном используют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями (вводят внутрь и внутримышечно) и введение в наркоз (вводят внутривенно). При внутривенном введении мидазолама возможно угнетение дыхания вплоть до его остановки (в особенности при быстром введении).

Антагонистом бензодиазепинов является флумазенил.

Флумазенил по химической структуре – имидазобензодиазепин, конкурентно блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет эффекты бензодиазепинов, в том числе снотворное и седативное действие (например, при выведении из наркоза). Восстанавливает дыхание и сознание при передозировке бензодиазепинов. Вводят внутривенно.

б) Препараты другой химической структуры

В последние годы появились препараты, по химической структуре отличающиеся от бензодиазепинов, снотворный эффект которых также связан со стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов происходит повышение чувствительности ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, увеличивается частота открытия хлорных каналов, повышается поступление в нервную клетку ионов Cl⁻ и возникает гиперполяризация мембранны. Это приводит к развитию тормозных процессов, проявляющихся в виде снотворного и седативного (в меньших дозах) эффектов. К препаратам этой группы относятся зопиклон и золпидем. Отличительной особенностью этих препаратов является то, что они в меньшей степени, чем бензодиазепины нарушают структуру сна.

Зопиклон – производное циклопирролона, снотворное средство средней продолжительности действия. Эффект развивается через 20–30 мин и продолжается 6–8 ч.

Стимулирует ГАМК-ergicические механизмы синаптической передачи в головном мозге вследствие стимуляции ω_1 - и ω_2 -бензодиазепиновых рецепторов. Не влияет на общую продолжительность «быстрого» сна.

Побочные действия: ощущение горького и металлического вкуса во рту, тошнота, раздражительность, подавленное настроение, аллергические реакции, при пробуждении – возможны головокружение и нарушение координации движений. Феномен «отдачи» выражен в незначительной степени. При длительном применении возникает привыкание и лекарственная зависимость, в связи с чем курс применения зопиклона не должен превышать 4 нед.

Противопоказания: гиперчувствительность, декомпенсированная дыхательная недостаточность, возраст до 15 лет. Не рекомендуется применение при беременности и кормлении грудью.

Золпидем – производное имидазопиридина, снотворное средство средней продолжительности действия. Является агонистом ω_1 -бензодиазепиновых рецепторов. Мало влияет на структуру сна. Золпидем не оказывает выраженного анксиолитического, противосудорожного и миорелаксирующего действия.

Среди побочных эффектов отмечают головную боль, сонливость в дневное время, кошмарные сновидения, галлюцинации, атаксию. Феномен «отдачи» выражен в незначительной степени. При длительном применении препарата развиваются привыкание и лекарственная зависимость, в связи с чем курс применения золпидема не должен превышать 4 нед.

Антагонистами золпидема и зопиклона является флумазенил.

11.1.2. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

Блокаторы H_1 -рецепторов, проникающие в ЦНС, обладают снотворными свойствами. Так, противоаллергический препарат дифенгидрамин (Димедрол), блокирующий H_1 -рецепторы, оказывает выраженное снотворное действие. Из этой группы препаратов в качестве только снотворного средства используют доксила-мин. К положительным качествам этого препарата относится отсутствие влияния на структуру сна, низкая токсичность.

11.2. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Эти средства оказывают неизбирательное угнетающее действие на ЦНС. В небольших дозах они вызывают седативный эффект, при увеличении дозы проявляют снотворное действие, а в больших дозах могут вызывать наркоз. Снотворные средства наркотического типа действия в основном представлены производными барбитуровой кислоты.

a) Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)

Барбитураты обладают седативным, снотворным и противосудорожным свойствами. В больших дозах они вызывают состояние наркоза, поэтому некоторые барбитураты короткого действия (тиопентал-натрий) применяют для неингаляционного наркоза. В меньших дозах барбитураты оказывают выраженное снотворное действие, способствуют засыпанию и увеличивают общую продолжительность сна. Седативный эффект (без снотворного) барбитураты оказывают еще в меньших дозах.

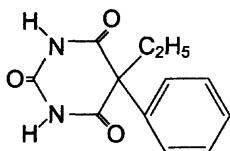
Снотворный эффект барбитуратов опосредован их взаимодействием со специфическими участками связывания (барбитуратными рецепторами), располагающимися на комплексе ГАМК_A-рецептор – хлорный канал. Участки связывания барбитуратов на этом комплексе отличаются от мест связывания бензодиазепинов. При воздействии барбитуратов на этот рецепторный комплекс происходит повышение чувствительности ГАМК_A-рецептора к ГАМК. При этом увеличивается открытие хлорных каналов – в результате больше ионов хлора поступает через мембрану нейрона в клетку, развивается гиперполаризация мембранны и происходит усиление тормозного эффекта ГАМК. Полагают, что действие барбитуратов не ограничивается их воздействием на ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратный рецепторный комплекс. Эти вещества, взаимодействуя с мембраной нейрона, вызывают изменения ее проницаемости и для других ионов (натрия, калия, кальция), а также проявляют антагонизм в отношении глутамата и, возможно, других возбуждающих медиаторов.

Барбитураты в значительной степени изменяют структуру сна – уменьшают продолжительность быстрого (парадоксального) сна. Резкая отмена барбитуратов напротив сопровождается удлинением фазы быстрого сна, при этом появляютсяочные кошмары (феномен «отдачи»).

Барбитураты обладают небольшой терапевтической широтой действия, поэтому при их применении высока опасность развития токсических эффектов (возможно угнетение дыхательного центра). Для барбитуратов характерно последействие, которое проявляется сонливостью в течение дня, вялостью, нарушением внимания, психических и двигательных реакций. Эти явления могут наблюдаться даже после однократного приема препарата. При повторных применениях барбитураты кумулируют и явления последействия усиливаются. Хроническое применение барбитуратов может привести к нарушению высшей нервной деятельности. Барбитураты (в особенности фенобарбитал) индуцируют микросомальные ферменты печени, вследствие чего ускоряют метаболизм многих лекарственных веществ. Повышается также скорость метаболизма самих барбитуратов, с чем связывают развитие толерантности при их длительном применении (может возникнуть через 2 нед после начала приема). Длительное применение барбитуратов может также привести к развитию лекарственной зависимости (при применении достаточно высоких доз лекарственная зависимость может развиться в течение 1–3 мес). При применении барбитуратов возникает как психическая, так и физическая лекарственная зависимость, при этом отмена препарата сопровождается такими тяжелыми нарушениями, как беспокойство, страх, рвота, судороги, нарушения зрения, ортостатическая гипотензия, в тяжелых случаях возможен смертельный исход.

В связи с неблагоприятными эффектами барбитураты в настоящее время имеют ограниченное применение.

Производные барбитуровой кислоты, широко применяющиеся в прошлом в качестве снотворных препаратов, в настоящее время в основном исключены из Государственного реестра лекарственных средств. Иногда в качестве снотворного средства используют препарат длительного действия фенобарбитал.



Фенобарбитал

Фенобарбитал – длительно действующий барбитурат, оказывающий снотворное, седативное и противоэпилептическое действие.

В основном фенобарбитал применяется при эпилепсии (см. гл. 12 «Противоэпилептические средства»). В качестве снотворного средства фенобарбитал имеет ограниченное применение.

В небольших количествах фенобарбитал входит в состав комбинированного препарата «Валокордин» и оказывает седативное действие. Кроме фенобарбитала «Валокордин» содержит этилбромизовалерианат, хмлевое и мятое масло обладает спазмолитическим, сосудорасширяющим, седативным и слабым снотворным действием, назначают внутрь в виде капель при неврозах, вегетососудистой дистонии, тахикардии, спазме коронарных и периферических артерий, ранних стадиях артериальной гипертензии, нарушениях засыпания. Фенобарбитал выводится из организма медленно (способен к кумуляции). Продолжительность действия 8 ч.

Побочные эффекты: гипотония, аллергические реакции (кожная сыпь). Как и все барбитураты, вызывает нарушение структуры сна. При применении фенобарбитала может наблюдаться выраженное последействие: общее угнетение, ощущение разбитости, сонливость, двигательные расстройства. Фенобарбитал вызыва-

ет выраженную индукцию микросомальных ферментов печени и поэтому ускоряет метаболизм лекарственных средств, в том числе ускоряется метаболизм самого фенобарбитала. При повторных применениях вызывает развитие толерантности и лекарственной зависимости.

Этаминал-натрий (Нембутал) и **циклообарбитал** – барбитураты средней продолжительности действия – до появленияベンзодиазепинов широко использовались как снотворные средства.

Этаминал-натрий действует 6–8 ч, $t_{1/2}$ составляет 30–40 ч. **Циклообарбитал** вызывает сон меньшей продолжительности, около 4 ч. Последействие при применении этих препаратов в сравнении с фенобарбиталом выражено неизначительно.

При передозировке барбитуратов (препараты с малой широтой терапевтического действия) возникают явления острого отравления, связанные с общим угнетением ЦНС. В тяжелых случаях развивается коматозное состояние, подавляется рефлекторная активность, выключается сознание. В связи с угнетением центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного) снижается объем дыхания и падает артериальное давление (что связано также с угнетающим действием барбитуратов на ганглии и с прямым миотропным действием на сосуды). Смерть наступает от остановки дыхания.

При лечении острых отравлений основные манипуляции направлены на выведение препарата из организма и поддержание адекватного дыхания и кровообращения. Для предупреждения всасывания вещества из желудочно-кишечного тракта делают промывание желудка, дают солевые слабительные, адсорбирующие средства. Для удаления всосавшегося препарата применяют форсированный диурез (внутривенно вводят 1–2 л изотонического раствора натрия хлорида и сильнодействующий диуретик фуросемид или маннитол, что приводит к быстрому увеличению диуреза), полезным также является назначение щелочных растворов (рН почечного фильтрата сдвигается в щелочную сторону и это препятствует реабсорбции барбитуратов). При высоких концентрациях барбитуратов в крови применяют гемосорбцию, гемодиализ.

Для стимуляции дыхания при легких формах отравления назначают аналептики (бемегрид, см. гл. 16 «Аналептики»), в тяжелых случаях они противопоказаны, так как могут только ухудшить состояние пациента, в таких случаях проводят искусственное дыхание. При гипотензии, развитии коллапса вводят кровезамещители, сосудосуживающие средства (норадреналин).

б) Алифатические соединения

Хлоралгидрат относится к снотворным наркотического типа действия. Механизм действия связывают с образованием в процессе метаболизма трихлорэтанола, вызывающего снотворный эффект. Мало влияет на структуру сна. Так как хлоралгидрат обладает выраженным раздражающим действием, его применяют в основном в лекарственных клизмах вместе со слизями. Как снотворное средство назначают редко. В настоящее время используется преимущественно в гериатрии. Иногда назначают для купирования психомоторного возбуждения.

В качестве снотворного средства применяют также **клометазол**, который по химической структуре является фрагментом тиамина (витамина B_1), но витаминными свойствами не обладает, а оказывает седативное, снотворное, миорелаксирующее и противосудорожное действие. Механизм действия клометазола связывают с его способностью повышать чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК, что, возможно, обусловлено его взаимодействием с местами связывания барбитуратов. Препарат выпускается в капсулах и в виде порошка для приготов-

ления инфузионного раствора. Как снотворное средство применяется внутрь перед сном при всех видах расстройств сна, состояний возбуждения и беспокойства (в особенности у пожилых больных). При алкогольных психозах, эклампсии вводят внутривенно в виде инфузий.

Побочные эффекты: аллергические реакции, расстройства дыхания, тахикардия, тошнота, рвота. Противопоказания: гиперчувствительность, острая дыхательная недостаточность, детский возраст.

Взаимодействие снотворных средств с другими лекарственными средствами

Снотворные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Нитразепам Флунитразепам	Средства, угнетающие ЦНС (этанол, средства для наркоза, нейролептики, наркотические анальгетики, седативные средства)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
	Куареподобные средства	Потенцирование миорелаксации
	Карbamазепин, рифампицин	Уменьшение сывороточной концентрации и эффективности нитразепама и флунитразепама
	Вещества, угнетающие микросомальные ферменты печени (эстрогенсодержащие контрацептивы, ранитидин, дилтиазем, верапамил, эритромицин, кетоконазол)	Повышение концентрации флунитразепама, нитразепама в крови, усиление эффективности, повышение риска токсических эффектов
Фенобарбитал	Трициклические антидепрессанты, антикоагулянты непрямого действия, кортикостероиды, доксициклин, нифедипин, верапамил, теофилин, эстрогенсодержащие контрацептивы	Фенобарбитал усиливает активность микросомальных ферментов печени, что приводит к ускорению метаболизма взаимодействующих веществ и ослаблению их эффектов
	Средства, угнетающие ЦНС (этанол, средства для наркоза, нейролептики, анксиолитики, наркотические анальгетики, седативные средства)	Потенцирование угнетающего ЦНС действия
Зопиклон	Средства, угнетающие ЦНС (этанол, средства для наркоза, нейролептики, наркотические анальгетики, седативные средства)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
	Хлорпромазин	Замедление элиминации и повышение токсичности хлорпромазина

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Нитразепам (Nitrazepamum)	Берлидорм, Нитразодон, Нитрам,	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Принимают внутрь за 30 мин до сна. Максимальная разовая доза – 0,02 г. Курс лечения – не более

Окончание таблицы

1	2	3	4
	Радедорм, Эуноктин		30–35 дней. Не следует принимать лицам, профессия которых требует повышенного внимания и быстрой реакции. Во время лечения недопустим прием алкоголя
Флунитразепам (Flunitrazepam)	Рогипнол	Таблетки по 0,001 и 0,002 г	Принимают внутрь по 0,5–2 мг (пожилым больным 0,5–1 мг) за 20 мин до сна. Курс лечения не более 4 нед, включая период постепенной отмены. Не следует принимать лицам, профессия которых требует повышенного внимания. Во время лечения недопустим прием алкоголя
Фенобарбитал (Phenobarbita- lum)	Люминал	Таблетки по 0,05 и 0,1 г. Таблетки для детей по 0,005 г	В качестве снотворного принимают внутрь – по 0,1–0,2 г за 30–60 мин до сна. Длительность снотворного эффекта – 6–8 ч
Зопиклон (Zopiclone)	Имован	Таблетки по 0,0075 г	Принимают внутрь, перед сном по 1 таблетке в течение не более 4 нед. При неэффективности доза может быть увеличена до 2 таблеток. У больных с выраженным нарушениями функции печени рекомендуемая доза составляет 0,5 таблетки. На следующий день после приема препарата следует соблюдать повышенную осторожность при вождении автотранспорта и других видах деятельности, требующей повышенного внимания. Не рекомендуется длительное применение препарата, а также одновременный прием алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС

Глава 12.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоэпилептические средства применяются при эпилепсии для предупреждения или прекращения эпилептических припадков (судорог или соответствующих им эквивалентов). Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, которое характеризуется повторными относительно стереотипными припадками. Эпилептические припадки обусловлены возникновением патологических электрических разрядов в мозге. Поскольку эти разряды могут возникать в различных отделах коры и подкорковых структур, припадки

могут сопровождаться различными психическими, двигательными и вегетативными проявлениями.

Выделяют следующие формы эпилепсии:

А. Генерализованные судороги, к которым относят:

Большие судорожные припадки (*grand mal*), сопровождающиеся генерализованными тонико-клоническими судорогами с потерей сознания и заканчивающиеся общим расслаблением мышц. Если у больного большие припадки следуют один за другим и он не приходит в сознание, то такое состояние определяется как *эпилептический статус*.

Малые судорожные припадки (*petit mal*), характеризующиеся кратковременными эпизодами потери сознания (5–10 с) и характерными изменениями ЭЭГ.

Миоклонус-эпилепсия – проявляющаяся одиночными или повторяющимися непроизвольными подергиваниями групп мышц, обычно кратковременными, без утраты сознания.

Б. Парциальные (фокальные) судороги, включающие различные формы эпилептических припадков, возникающих с потерей или без потери сознания.

Патогенез развития эпилепсии изучен недостаточно. Важное значение в развитии эпилептогенной активности головного мозга имеет нарушение баланса между тормозными (ГАМК, глицин) и возбуждающими нейромедиаторами (глутамат, аспартат). Для возбуждающих аминокислот имеются специфические рецепторы в головном мозге – NMDA- и AMPA-рецепторы, связанные в нейронах с быстрыми натриевыми каналами. Установлено, что содержание глутамата в тканях мозга в области эпилептогенного очага увеличено. Вместе с тем, содержание ГАМК в тканях мозга больных эпилепсией понижено.

По механизму действия противоэпилептические средства можно разделить на средства, которые усиливают тормозные эффекты в ЦНС (повышают ГАМК-ergicическую активность), и средства, угнетающие эффекты возбуждения ЦНС (блокируют натриевые каналы, угнетают эффекты возбуждающих аминокислот, блокируют кальциевые каналы Т-типа).

Средства, повышающие ГАМК-ergicическую активность

К этим средствам относятся вещества, которые усиливают тормозной эффект ГАМК (барбитураты и бензодиазепины) и вещества, которые повышают содержание ГАМК в тканях мозга (вигабатрин). Из группы барбитуратов в качестве противоэпилептических средств используются фенобарбитал, бензобарбитал.

Фенобарбитал (Люминал) в качестве противоэпилептического средства применяется достаточно давно (его противосудорожные свойства были обнаружены в 1910 г.). Кроме противоэпилептической активности фенобарбитал обладает седативными и снотворными свойствами (см. гл. 11 «Снотворные средства»).

Механизм действия фенобарбитала связывают с усиливанием тормозного действия ГАМК в ЦНС. Фенобарбитал взаимодействует со специфическими местами связывания (барбитуратными рецепторами), находящимися на ГАМК_A-рецепторном комплексе и, вызывая аллостерическую регуляцию ГАМК_A-рецептора, повышает его чувствительность к ГАМК. При этом увеличивается открытие хлорных каналов, связанных с ГАМК_A-рецептором, – больше ионов хлора поступает через мембрану нейрона в клетку и развивается гиперполяризация мембранны, что приводит к снижению возбудимости нейронов эпилептогенного очага. Кроме того, полагают, что фенобарбитал, взаимодействуя с мембраной нейрона, вызы-

178 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

вает изменения ее проницаемости и для других ионов (натрия, калия, кальция), а также проявляет антагонизм в отношении глутамата.

Фенобарбитал применяют для предупреждения больших судорожных припадков (тонико-клонических судорог) и парциальных судорог. Назначают внутрь в таблетках и растворах (для детей). Фенобарбитал в виде натриевой соли применяют для купирования эпилептического статуса больших судорожных припадков, вводят внутривенно. Как противоэпилептическое средство фенобарбитал назначают в дозах, не вызывающих снотворный эффект, возможно развитие седативного эффекта.

При приеме внутрь фенобарбитал полностью, но относительно медленно всасывается; максимальная концентрация в крови наблюдается через 1–2 ч после приема; на 50% связывается с белками плазмы крови. Фенобарбитал медленно и равномерно распределяется в различных органах и тканях; метаболизируется в печени; неактивный метаболит (4-оксифенобарбитал) выделяется почками в виде глюкуронида, около 25% – в неизмененном виде. Выводится из организма медленно. $t_{1/2}$ у взрослых – 2–4 сут (до 7 сут у новорожденных). Способен к кумуляции.

Побочные эффекты: гипотония, аллергические реакции (кожная сыпь), ощущение разбитости, сонливость, депрессия, атаксия, тошнота, рвота. Фенобарбитал вызывает выраженную индукцию микросомальных ферментов печени и поэтому ускоряет метаболизм лекарственных веществ, в том числе ускоряется метаболизм самого фенобарбитала. При повторных применениях вызывает развитие толерантности и лекарственной зависимости.

Противопоказаниями к применению фенобарбитала являются беременность, грудное вскармливание, гиперчувствительность к препарату, заболевания печени и почек, миастения.

Бензобарбитал (Бензонал) применяют для предупреждения больших судорожных припадков. Побочные эффекты: сонливость, слабость, головная боль, атаксия, нарушения речи.

Примидон (Гексамидин), являющийся производным пиридина, сходен с фенобарбиталом по химической структуре. В меньшей степени, чем фенобарбитал вызывает сонливость, менее токсичен. Применяют для предупреждения больших судорожных припадков.

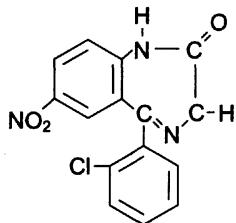
Кроме того, для купирования эпилептического статуса больших судорожных припадков **тиопентал-натрий** вводят внутривенно при неэффективности диазепама и фенитоина.

Бензодиазепины, кроме противосудорожной активности, обладают анксиолитическими, седативными, снотворными и мышечнорасслабляющими свойствами (см. гл. 15, раздел «Анксиолитические средства», гл. 11 «Снотворные средства»). Мышечнорасслабляющий эффект обусловлен угнетением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга.

Противосудорожное действие бензодиазепинов объясняют повышением тормозных эффектов ГАМК. При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов ГАМК_A-рецепторного комплекса повышается чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК. При повышении чувствительности увеличивается частота открытия хлорных каналов, в результате большее число отрицательно заряженных ионов хлора поступают внутрь нейрона, что приводит к гиперполяризации нейрональной мембранны и усилинию тормозных эффектов (см. рис. 11.1).

В качестве противоэпилептического средства, эффективного практически во всех формах эпилепсии, используют **клоназепам**. **Диазепам** и **лоразепам** в основном применяют при эпилептическом статусе (вводят внутривенно).

Клоназепам (Антелепсин) является производным бензодиазепина. Противосудорожное действие у клоназепама выражено сильнее, чем у других бензодиазепинов. Препарат применяют для предупреждения малых припадков эpileпсии, а также при парциальных судорогах, миоклонус-эpileпсии. Вводят внутрь и парентерально. Применяют также для купирования эpileптического статуса, вводят внутривенно.



Клоназепам

Из побочных эффектов отмечают усталость, головокружение, нарушение координации движений, мышечную слабость, депрессивные состояния, нарушения мышления и поведения, аллергические реакции (кожную сыпь). При длительном применении у детей клоназепам может вызвать нарушения умственного и физического развития. При парентеральном введении возможны угнетение дыхания (вплоть до апноэ), гипотензия, брадикардия.

Дизепам является препаратом выбора при всех видах эpileптического статуса. Препарат вводят внутривенно, иногда ректально. К недостаткам относят кратковременное действие, высокий риск угнетения дыхания, возникновение артериальной гипотензии.

Лоразепам при купировании эpileптического статуса по эффективности превосходит диазепам. Применяют также для лечения парциальной эpileпсии в сочетании с другими противоэpileптическими препаратами. При парентеральном введении может вызвать гипотензию, угнетение дыхания, апноэ, остановку сердца.

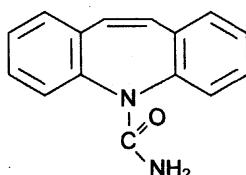
Вигабатрин является структурным аналогом ГАМК и необратимо ингибирует ГАМК-трансаминазу, разрушающую ГАМК. Увеличивает содержание ГАМК в головном мозге. Вигабатрин обладает широким спектром противосудорожного действия, используется для профилактики больших судорожных припадков, эффективен при парциальных судорогах.

Габапентин (Нейронтин) создавался как липофильный структурный аналог ГАМК для стимуляции ГАМК_A-рецепторов в головном мозге. Однако ГАМК-миметической активностью не обладает, но оказывает противосудорожное действие. Механизм действия не ясен, предполагается, что препарат способствует высвобождению ГАМК, не исключена возможность блокады транспортных систем возбуждающих аминокислот. Габапентин применяют как дополнение при лечении парциальных судорог. Препарат эффективен при нейропатических болях.

Побочные эффекты: сонливость, головокружение, атаксия, трепет, головная боль.

Блокаторы натриевых каналов

Карbamазепин (Тегретол, Финлепсин) является производным иминостильбена, наряду с выраженным противоэpileптическим эффектом оказывает нормотимическое (улучшение настроения) и антидепрессивное действие. Кроме того, карbamазепин обладает выраженной анальгетической активностью.



Карbamазепин

Противосудорожное действие препарата связано с блокадой натриевых каналов мембран нервных клеток. Уменьшает способность нейронов поддерживать высокочастотную импульсацию, типичную для эпилептогенной активности.

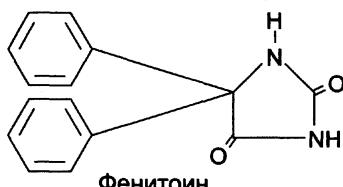
В дополнение к этому препарат может действовать пресинаптически, нарушая высвобождение медиатора за счет блокады пресинаптических натриевых каналов.

Является препаратом выбора для предупреждения парциальных судорог и больших судорожных припадков. Используется для ослабления нейропатической боли, в частности, при невралгии тройничного нерва (является препаратом выбора). Применяют также для профилактики маниакально-депрессивных состояний.

Карbamазепин при приеме внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ в кровь, скорость всасывания индивидуальна и подвержена колебаниям. Максимальная концентрация в плазме после приема внутрь достигается в течение 4–5 ч. В грудном молоке концентрация вещества достигает 60% от концентрации в плазме крови матери. Метаболизируется в печени, повышает скорость собственного метаболизма за счет индукции микросомальных ферментов печени. Один из метаболитов – карbamазепин-10,11-эпоксид – обладает противосудорожной, антидепрессивной и антиневралгической активностью. Выводится в основном почками (более 70%).

Карbamазепин вызывает многочисленные побочные эффекты, среди которых потеря аппетита, тошнота, головная боль, сонливость, атаксия; нарушение аккомодации; дипlopия (двоение в глазах), нарушения сердечного ритма, гипонатриемия, гипокальциемия, гепатит, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз (требуется контроль картины крови). Существует риск развития тератогенного действия. Применение препарата при беременности возможно только по жизненным показаниям. Так как карbamазепин угнетает психомоторные реакции, его не следует назначать лицам, деятельность которых требует повышенного внимания (например, водителям автотранспорта). Карbamазепин повышает скорость метаболизма, вследствие чего снижает в крови концентрацию некоторых лекарственных веществ, в том числе противоэпилептических препаратов (клоназепама, ламотриджина, натрия валпроата, этосуксимида и др.).

Фенитоин (Дифенин) является производным гидантоина, оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Кроме того, препарат обладает антиаритмической активностью, в особенности при аритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов (см. гл. 19 «Антиаритмические средства»), оказывает анальгетическое действие, в особенности при невралгии тройничного нерва.



Фенитоин

Механизм противосудорожного действия фенитоина связывают с блокадой натриевых каналов, уменьшением входления в нейроны ионов натрия, что препятствует генерации и распространению высокочастотных разрядов, снижает возбудимость нейронов и препятствует их активации при поступлении к ним импульсов из эпилептогенного очага.

Используется для лечения различных форм эпилепсии, за исключением малых судорожных припадков, в частности для предупреждения парциальных судорог и больших судорожных припадков. Для предупреждения судорожных припадков фенитоин назначают внутрь в виде таблеток. Фенитоин-натрий применяют для купирования эпилептического статуса, вводят внутривенно. При приеме внутрь скорость всасывания препарата из ЖКТ в значительной степени зависит от лекарственной формы, состава таблеток (размера частиц, вспомогательных веществ), при этом время достижения максимальной концентрации вещества в крови может варьировать в пределах от 3 до 12 ч. Фенитоин интенсивно связывается с белками плазмы крови (на 90%). Метаболизируется в печени, основной неактивный метаболит – 5-(*п*-гидроксифенил)-5-фенилгидантоин – подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. В основном выводится из организма почками в виде метаболитов. Период полуэлиминации варьирует от 12 до 36 ч в зависимости от концентрации фенитоина в плазме крови (большие значения $t_{1/2}$ наблюдаются при высоких концентрациях вещества в крови, что связано с насыщением ферментов печени, метаболизирующих фенитоин).

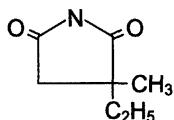
Фенитоин вызывает многочисленные побочные эффекты: головокружение, возбуждение, тошноту, рвоту, трепет, нистагм, атаксию, диплопию, гирсутизм; гиперплазию десен (особенно у молодых людей), снижение уровня фолатов и мегалобластную анемию, остеомаляцию (связано с нарушением метаболизма витамина D), аллергические реакции и др. Отмечено тератогенное действие. Вызывает индукцию микросомальных ферментов в печени и таким образом ускоряет метаболизм ряда лекарственных веществ (кортикостероиды, эстрогены, теофилин), повышает их концентрацию в крови.

Ламотриджин (Ламиктал) блокирует натриевые каналы мембран нейронов, а также уменьшает выделение глутамата из пресинаптических окончаний (что связывают с блокадой натриевых каналов пресинаптических мембран). Ламотриджин применяют практически при всех формах эпилепсии: для предупреждения парциальных судорог, больших судорожных припадков, малых приступов эпилепсии. Назначают для лечения эпилепсии, устойчивой к другим противоэпилептическим средствам, или как дополнение к терапии другими препаратами. Побочные эффекты: сонливость, диплопия, головная боль, атаксия, трепет, тошнота, кожные высыпания.

Блокаторы кальциевых каналов T-типа

Этосуксимид (Суксилем) относится к химическому классу сукцинимидов, которые являются производными янтарной кислоты. Блокирует кальциевые каналы T-типа, участвующие в развитии эпилептической активности в таламокортикальной области. Является препаратом выбора для лечения малых приступов эпилепсии.

Препарат практически полностью всасывается при приеме внутрь из ЖКТ в кровь, биодоступность составляет около 100%. Метаболизируется в печени. В основном выводится из организма почками в виде метаболитов и около 20% от введенной дозы – в неизмененном виде.

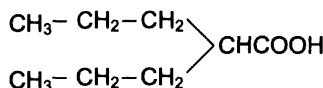


Этосуксимид

Побочные эффекты: тошнота, рвота, дискинезия; головная боль, сонливость нарушения сна, снижение психической активности, состояние тревоги, аллергические реакции; редко – лейкопения, агранулоцитоз.

Механизм действия некоторых противоэпилептических средств включает несколько компонентов и не установлено, какой из них является преобладающим, вследствие чего эти препараты трудно отнести к одной из вышеприведенных групп. К таким препаратам можно отнести вальпроевую кислоту, топирамат.

Вальпроевая кислота (Ацедипрол, Апилепсин, Депакин) применяется также в виде вальпроата натрия.



Вальпроевая кислота

Вальпроевая кислота блокирует натриевые каналы нейронов. В результате снижается возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге. Кроме того, препарат увеличивает содержание ГАМК в тканях головного мозга, что связывают как с ингибицированием фермента, метаболизирующего ГАМК (ГАМК-трансаминаза), так и с повышением активности фермента, который участвует в синтезе ГАМК (глутаматдекарбоксилаза). Есть данные о том, что вальпроевая кислота в небольшой степени блокирует кальциевые каналы.

Вальпроевая кислота применяется практически при всех формах эпилепсии: при генерализованных судорогах (малых и больших судорожных припадках, миоклонус-эпилепсии), а также при парциальных судорогах. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 2 ч и зависит от лекарственной формы. Выводится главным образом почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой или в виде продуктов окисления.

Среди побочных эффектов отмечают тошноту, рвоту, диарею, боли в желудке, атаксию, трепет, кожные аллергические реакции, диплопию, нистагм, анемию, тромбоцитопению, ухудшение свертываемости крови; сонливость. Противопоказан при нарушении функции печени и поджелудочной железы.

Топирамат (Топамакс) обладает сложным, до конца не выясненным механизмом действия. Есть данные о том, что он блокирует натриевые каналы, а также увеличивает действие ГАМК на ГАМК_A-рецепторы. Не исключено, что топирамат снижает активность рецепторов возбуждающих аминокислот (предположительно, глутаматных рецепторов кainатного подтипа). Препарат используется для дополнительной терапии парциальных и генерализованных тонико-клонических судорог в сочетании с другими противоэпилептическими средствами. Характерные побочные эффекты: сонливость, заторможенность, снижение аппетита (анорексия), диплопия, атаксия, трепет, тошнота.

Противоэпилептические средства можно квалифицировать в соответствии с показаниями к их применению при различных формах эпилепсии и типах припадков:

• **Средства для предупреждения больших судорожных припадков**

Карbamазепин, вальпроевая кислота, фенитоин, ламотриджин, фенобарбитал, топирамат, вигабатрин, примидон, бензобарбитал.

• **Средства для предупреждения малых припадков эпилепсии**

Этосуксимид, вальпроевая кислота, клоназепам, ламотриджин.

• **Средства для предупреждения миоклонус-эпилепсии**

Вальпроевая кислота, клоназепам, ламотриджин.

• **Средства для предупреждения парциальных судорог (фокальных припадков)**

Карbamазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, клоназепам, ламотриджин, топирамат, габапентин, вигабатрин.

• **Средства для купирования эпилептического статуса**

Диазепам, лоразепам, клоназепам, фенитоин-натрий, фенобарбитал-натрий, тиопентал-натрий.

Взаимодействие противоэпилептических средств с другими лекарственными средствами

Противоэпилептические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Ламотриджин	Вальпроевая кислота, левомицетин, циметидин	Угнетение метаболизма ламотриджина и повышение его концентрации в крови; как следствие усиление его побочных эффектов (тремор, сыпь)
	Карbamазепин	Усиление побочных эффектов со стороны ЦНС (головокружение, диплопия, нарушение зрения и др.)
Вальпроевая кислота	Алкоголь и другие средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетения ЦНС
	Барбитураты, примидон	Повышение концентрации барбитуратов и примидона в крови, приводящее к увеличению их угнетающего действия на ЦНС и токсичности
	Карbamазепин, фенобарбитал, фенитоин	Уменьшение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови вследствие увеличения скорости ее метаболизма
	Антикоагулянты и антиагреганты (ацетилсалicyловая кислота и др.)	Повышение риска развития кровотечений
Карbamазепин	Антикоагулянты, эстрогенсодержащие контрацептивы, противоэпилептические средства, кортикостероиды	Уменьшение эффективности указанных групп ЛС вследствие индукции их метаболизма микросомальными ферментами печени под действием карbamазепина
	Необратимые ингибиторы МАО	Выраженная лихорадка, гипертонический криз, судороги, возможен смертельный исход
	Дилтиазем, верапамил, кларитромицин, эритромицин	Угнетение метаболизма карbamазепина, в результате повышение его плазменной концентрации и токсичности

Окончание таблицы

1	2	3
Этосуксимид	Вальпроевая кислота	Повышение концентрации этосуксимида и усиление его побочных и токсических эффектов
Фенитоин	Кортикостероиды, эстрогенсодержащие контрацептивы, теофиллин и другие ксантины	Уменьшение концентрации и эффективности указанных групп ЛС вследствие индукции микросомальных ферментов печени, метаболизирующих эти вещества
	Непрямые антикоагулянты, циметидин, изониазид, кетоконазол и другие азолы, сульфаниламиды	Увеличение плазменной концентрации фенитоина вследствие снижения скорости его метаболизма, что может привести к развитию токсических эффектов
	Препараты, содержащие кальций	Образование не всасывающего из ЖКТ комплекса

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Фенобарбитал (Phenobarbitalum)	Люминал	Порошок, таблетки по 0,05 и 0,1 г; 0,2% раствор для приема внутрь (для детей), флаконы по 100 мл	Принимать с меньшей дозы, постепенно ее увеличивая. Не принимать двойных доз и избегать приема алкогольных напитков
Фенитоин (Phenytoinum)	Дифенин	Таблетки, содержащие 0,117 г фенитоина и 0,032 г натрия гидрокарбоната	Фенитоин принимают после еды, растирая или разжевывая. Пища, богатая углеводами, улучшает всасывание препарата, щелочное питье ускоряет выведение фенитоина
Этосуксимид (Ethosuximidum)	Суксилен	Таблетки и капсулы по 0,25 г	Препарат принимают после еды, однократно суточную дозу или в 2–3 приема. Таблетки и капсулы проглатывают не разжевывая, запивая большим количеством воды
Карbamазепин (Carbamazepinum)	Стазепин, Тегретол, Финлепсин	Таблетки по 0,2 г	Карbamазепин принимают после еды. Отмена препарата производится постепенно, как и всех противосудорожных средств. Возможна фотосенсибилизация, следует избегать попадания солнечных лучей на открытые участки тела
Клоназепам (Clonazepamum)	Антепепсин	Таблетки по 0,00025 и 0,001 г	Препарат принимают после еды. Возможно развитие устойчивости

Окончание таблицы

1	2	3	4
			при приеме клоназепама спустя 3 мес. Пропущенную дозу следует принять не позже, чем в течение 1 ч, не следует принимать двойных доз
Кислота вальпроевая (Acidum valproicum)	Ацедипрол, Депакин, Конвулекс	Таблетки по 0,3 г вальпроата натрия; 5% сироп по 120 мл	Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая, и запивая достаточным количеством воды. Следует избегать приема алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС. Не следует принимать двойных доз, если пропущен один прием
Ламотриджин (Lamotriginum)	Ламиктал	Таблетки по 0,025 г и 0,1 г	Препарат принимают за 40 мин до еды. Нельзя во время лечения принимать алкоголь и другие средства, угнетающие ЦНС

Глава 13.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противопаркинсонические средства – средства, применяемые для лечения болезни Паркинсона, синдрома паркинсонизма, включая лекарственный паркинсонизм.

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) – хроническое нейродегенеративное заболевание, основой которого является поражение пигментсодержащих дофаминергических нейронов плотной части черной субстанции головного мозга. Основные клинические проявления болезни: брадикинезия (скованность движений), ригидность (повышенный тонус скелетных мышц) и трепор (дрожание) рук, головы. Клинические проявления болезни возникают при гибели 70–80% дофаминергических нейронов головного мозга. Болезнь Паркинсона (впервые была описана английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 г.) встречается у 1% населения в возрасте до 60 лет и у 5% – старше 60 лет. Возможной причиной заболевания является образование свободных кислородных радикалов в процессе окислительного метаболизма дофамина в чёрной субстанции мозга, что может вызвать разрушение дофаминергических нейронов. Имеются данные о том, что существует генетическая предрасположенность к болезни Паркинсона.

Причиной синдрома паркинсонизма, также проявляющегося дрожательным параличом, могут быть инфекционные заболевания нервной системы (вирусный энцефалит), сосудистые заболевания головного мозга, травмы черепа, интоксикации (оксидом углерода, марганцем, этанолом), сифилитические поражения мозга.

Лекарственный паркинсонизм – форма синдрома паркинсонизма, развивающаяся при длительном применении некоторых лекарственных средств, например, типичных нейролептиков (фенотиазины, бутирофеноны).

Окончание таблицы

1	2	3	4
			при приеме клоназепама спустя 3 мес. Пропущенную дозу следует принять не позже, чем в течение 1 ч, не следует принимать двойных доз
Кислота вальпроевая (Acidum valproicum)	Ацедипрол, Депакин, Конвулекс	Таблетки по 0,3 г вальпроата натрия; 5% сироп по 120 мл	Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая, и запивая достаточным количеством воды. Следует избегать приема алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС. Не следует принимать двойных доз, если пропущен один прием
Ламотриджин (Lamotriginum)	Ламиктал	Таблетки по 0,025 г и 0,1 г	Препарат принимают за 40 мин до еды. Нельзя во время лечения принимать алкоголь и другие средства, угнетающие ЦНС

Глава 13.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противопаркинсонические средства – средства, применяемые для лечения болезни Паркинсона, синдрома паркинсонизма, включая лекарственный паркинсонизм.

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) – хроническое нейродегенеративное заболевание, основой которого является поражение пигментсодержащих дофаминергических нейронов плотной части черной субстанции головного мозга. Основные клинические проявления болезни: брадикинезия (скованность движений), ригидность (повышенный тонус скелетных мышц) и трепор (дрожание) рук, головы. Клинические проявления болезни возникают при гибели 70–80% дофаминергических нейронов головного мозга. Болезнь Паркинсона (впервые была описана английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 г.) встречается у 1% населения в возрасте до 60 лет и у 5% – старше 60 лет. Возможной причиной заболевания является образование свободных кислородных радикалов в процессе окислительного метаболизма дофамина в чёрной субстанции мозга, что может вызвать разрушение дофаминергических нейронов. Имеются данные о том, что существует генетическая предрасположенность к болезни Паркинсона.

Причиной синдрома паркинсонизма, также проявляющегося дрожательным параличом, могут быть инфекционные заболевания нервной системы (вирусный энцефалит), сосудистые заболевания головного мозга, травмы черепа, интоксикации (оксидом углерода, марганцем, этанолом), сифилитические поражения мозга.

Лекарственный паркинсонизм – форма синдрома паркинсонизма, развивающаяся при длительном применении некоторых лекарственных средств, например, типичных нейролептиков (фенотиазины, бутирофеноны).

Паркинсонизм относят к экстрапирамидным расстройствам. Экстрапирамидная система, в частности хвостатое ядро и скорлупа, объединяемые в так называемый неостриатум, осуществляет корректировку и уточнение движений. Это достигается путем влияния на моторные зоны коры головного мозга через таламус. Активность холинергических нейронов неостриатума, контролирующих функции таламуса, тормозится дофаминергическими нейронами, расположенными в черной субстанции: аксоны дофаминергических нейронов черной субстанции оканчиваются в неостриатуме и выделяют дофамин, который стимулируя D₂-рецепторы, расположенные на холинергических нейронах, оказывает на эти нейроны тормозное влияние (рис. 13.1). При болезни Паркинсона число дофаминергических нейронов уменьшается, что приводит к усилению холинергических влияний в неостриатуме и появлению характерных двигательных нарушений.

Кроме того, по некоторым данным активность холинергических нейронов контролируется глутаматергическими нейронами. Аксоны этих нейронов оканчиваются в неостриатуме и выделяют глутамат, который, стимулирует NMDA-рецепторы, расположенные на холинергических нейронах, и таким образом повышает их активность, в результате увеличивается выделение ацетилхолина в неостриатуме.

При болезни Паркинсона в связи с уменьшением тормозных дофаминергических влияний в неостриатуме начинают превалировать стимулирующие глутаматергические влияния и это приводит к большему повышению активности холинергических нейронов неостриатума и к развитию характерных симптомов заболевания. Для снятия этих симптомов необходимо восстановить нарушенный баланс между указанными системами в неостриатуме, что может быть достигнуто повышением дофаминергических влияний, снижением влияния глутаматергических нейронов, уменьшением влияния холинергических нейронов.

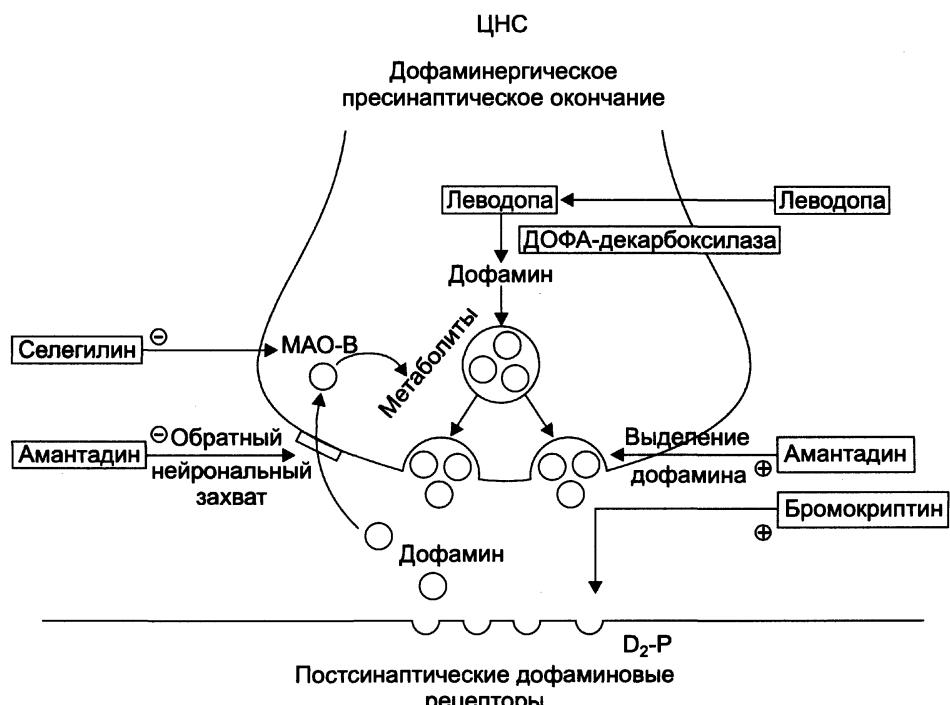


Рис. 13.1. Локализация действия противопаркинсонических средств.
MAO-B – мономиноксидаза В; D₂-Р – дофаминовые D₂-рецепторы.

В настоящее время при лечении болезни Паркинсона в основном используются следующие противопаркинсонические средства:

Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу

Предшественник дофамина

Леводопа

Ингибиторыmonoаминоксидазы В

Селегилин (Депренил, Элдеприл, Юмекс)

Средства, повышающие выделение дофамина

Аманадин (Мидантан)

Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы (агонисты дофаминовых рецепторов)

Бромокриптина (Парлодел), перголид (Пермакс), прамипексол (Мирапекс), ропинирол (Реквип)

Средства, угнетающие холинергическую передачу

Центральные холиноблокаторы: Тригексифенидил (Циклодол), бипериден (Акинетон).

Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу

Леводопа – левовращающий изомер диоксифенилаланина (L-ДОФА), непосредственный предшественник дофамина. Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта (с помощью транспортной системы, которая переносит через мембранные ароматические аминокислоты). В неповрежденных дофаминергических нейронах леводопа под влиянием ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин, который выделяется из окончаний дофаминергических волокон и стимулирует D₂-рецепторы на холинергических нейронах неостриатума (см. рис. 13.1). В результате активность этих нейронов снижается, что приводит к устранению симптомов паркинсонизма. Леводопа относится к наиболее эффективным противопаркинсоническим средствам: уменьшает брадикинезию, мышечную ригидность и в меньшей степени трепор.

Леводопа всасывается из кишечника путем активного транспорта, используя систему трансмембранного транспорта для ароматических аминокислот. Вследствие этого пища, богатая белками, способна снижать всасывание леводопы. В стенке кишечника и в печени леводопа подвергается интенсивному метаболизму под действием ДОФА-декарбоксилазы, что приводит к превращению в дофамин более 90% введенного препарата. Образовавшийся в периферических тканях дофамин не проникает в мозг и вызывает ряд побочных эффектов. Часть леводопы метаболизируется также МАО и КОМТ, в результате только 1–3% леводопы поступает в ЦНС.

Для предотвращения декарбоксилирования леводопы в периферических тканях используют ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы, не проникающие через гематоэнцефалический барьер карбидопу и бенсеразид. При этом большее количество леводопы (около 10%) поступает в ткани мозга и достигает места своего действия. Это позволяет снизить назначаемую дозу леводопы. Кроме того, вследствие уменьшения образования дофамина в периферических тканях уменьшаются периферические побочные эффекты леводопы.

В настоящее время леводопа выпускается в комбинации с блокаторами периферической ДОФА-декарбоксилазы и входит в состав комбинированных

188 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

препаратов Наком, Синемет, Дуэллин (леводопа и карбидопа) и Мадопар (леводопа и бенсеразид).

Показаниями к назначению препаратов, содержащих леводопу, являются болезнь Паркинсона и паркинсонизм (за исключением лекарственного паркинсонизма). Принимают препараты внутрь только после еды. Леводопа хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Действие развивается медленно (через 1 нед) и достигает максимума через 1 мес. Лечение леводопой проводят длительно.

При применении леводопы возникают ортостатическая гипотензия, тахикардия, сердечные аритмии, которые связаны с образованием дофамина в периферических тканях и действием дофамина на сосуды и сердце. Кроме того, частыми побочными эффектами являются тошнота и рвота, которые возникают вследствие стимуляции дофамином D_2 -рецепторов пусковой зоны рвотного центра. Эти эффекты уменьшаются при одновременном применении с леводопой ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы. Кроме того, для предупреждения тошноты и рвоты назначают блокатор дофаминовых рецепторов домперидон, который не проникает через гематоэнцефалический барьер, но действует на пусковую зону рвотного центра (пусковая зона рвотного центра не защищена гематоэнцефалическим барьером). При этом домперидон не блокирует дофаминовые рецепторы в неостриатуме и поэтому не снижает эффективность леводопы.

Такие побочные эффекты, как психозы, галлюцинации, бессонница, тревожность, депрессия, нарушение координации движений связаны с действием дофамина в ЦНС. Для устранения психозов применяют блокатор дофаминовых рецепторов центрального действия клозапин (атипичный нейролептик), который в большей степени блокирует D_4 , чем D_2 -рецепторы в ЦНС и поэтому в меньшей степени, чем типичные нейролептики влияет на эффективность леводопы.

У некоторых больных при длительном применении леводопы возникают дискинезии (непроизвольные хореiformные движения лица, шеи, конечностей). При длительном применении наблюдается синдром «включения/выключения», проявляющийся внезапным резким усилением симптомов болезни. Для уменьшения этого явления используют комбинированные препараты леводопы (леводопа+бенсеразид и леводопа+карбидопа) с замедленным высвобождением действующих веществ (Мадопар ГСС, Синимет-СР).

К противопоказаниям относят закрытоугольную глаукому, сахарный диабет, психозы, нарушения сердечного ритма, функции печени и почек, беременность, лактацию, возраст до 25 лет.

При длительном (более 5 лет) приеме леводопы эффективность снижается, что связано с прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов.

Для повышения эффективности леводопы, кроме ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы, одновременно с леводопой назначают ингибиторы КОМТ. Одним из таких препаратов является энтарапон (Комтан). Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и задерживает метаболизм леводопы в периферических тканях, при этом повышается количество леводопы, поступающей в ЦНС, что позволяет снизить дозу леводопы. Считается, что применение ингибиторов КОМТ уменьшает выраженность синдрома «включения/выключения».

Кроме того, для повышения эффективности проводимого лечения леводопу обычно сочетают с другими противопаркинсоническими средствами, которые улучшают дофаминергическую передачу. К ним относятся селегилин (ингибитор МАО-В), амантадин (препарат, высвобождающий дофамин из пресинаптических окончаний) и агонисты дофаминовых рецепторов.

Селегилин – селективный ингибитор МАО-В, фермента, который преимущественно инактивирует дофамин. Селегилин, угнетая МАО-В, уменьшает разрушение дофамина в нейронах черной субстанции (см. рис. 13.1) и потенцирует действие леводопы, что позволяет уменьшить дозу леводопы в среднем на 30%. Селегилин назначают в сочетании с леводопой. В качестве монотерапии препарат используют только на ранних стадиях болезни. Полагают, что селегилин обладает нейропротекторным действием, задерживая разрушение дофаминергических нейронов мозга. Этот эффект объясняют тем, что, угнетая окислительный метаболизм дофамина, селегилин уменьшает образование свободных кислородных радикалов, вызывающих гибель дофаминергических нейронов.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, артериальная гипотензия, нарушение концентрации внимания и спутанность сознания.

Амантидин усиливает высвобождение дофамина из неповрежденных нейронов в синаптическую щель и нарушает обратный нейрональный захват дофамина (см. рис. 13.1). Повышение концентрации дофамина в ЦНС приводит к ослаблению симптомов болезни Паркинсона. Кроме того, не исключено взаимодействие амантидина с NMDA-рецепторами на холинергических нейронах базальных ядер. Полагают, что амантидин, блокируя эти рецепторы, препятствует стимулирующему действию глутамата на холинергические нейроны, что приводит к угнетению холинергической передачи в неостриатуме. Полагают также, что амантидин обладает некоторой антихолинергической активностью. Обсуждают нейропротекторный эффект амантидина в отношении дофаминергических нейронов черной субстанции, что связывают с блокадой NMDA-рецепторов, локализованных на этих нейронах. В результате уменьшается поступление в нервные клетки ионов кальция, что препятствует их разрушению.

Амантидин оказывает умеренный противопаркинсонический эффект. Применяют его при болезни Паркинсона и паркинсонизме (за исключением лекарственного паркинсонизма), в особенности при противопоказаниях к леводопе. Амантидин назначают также в сочетании с леводопой. К препарату быстро развивается привыкание.

К побочным эффектам относят возбуждение, раздражительность, бессонницу, головокружение, ортостатическую гипотензию, судороги.

Агонисты дофаминовых рецепторов. В отличие от леводопы препараты этой группы непосредственно возбуждают дофаминовые рецепторы в неостриатуме (см. рис. 13.1). Неселективными агонистами D_1 - и D_2 -рецепторов является перголид. Бромокриптин, прамипексол и ропинирол проявляют большую активность в отношении дофаминовых рецепторов D_2 -класса (прамипексол и ропинирол стимулируют D_2 - и D_3 -рецепторы этого класса). Перголид и бромокриптин относятся к производным алкалоидов спорыньи.

Бромокриптин является полусинтетическим производным алкалоида спорыньи эргокриптина. Противопаркинсоническая активность бромокриптина связана со стимуляцией D_2 -рецепторов неостриатума. Кроме того, бромокриптин, стимулируя D_2 -рецепторы, уменьшает высвобождение пролактина из передней доли гипофиза (см. раздел 31.1.1. «Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза»).

Бромокриптин и перголид в основном применяют в сочетании с леводопой, когда не удается получить удовлетворительных результатов, а также в случае возникновения синдрома «включения/выключения». Прамипексол и ропинирол по эффективности превосходят бромокриптин и назначаются как в виде монотерапии, так и в сочетании с леводопой. По продолжительности действия агонисты дофаминовых рецепторов превосходят леводопу.

190 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

В начале лечения агонистами дофаминовых рецепторов возникает ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота (вследствие стимуляции D₂-рецепторов пусковой зоны рвотного центра), которые можно предупредить, назначая периферический блокатор дофаминовых рецепторов домперидон. При длительном применении возможны галлюцинации, психозы, развитие дискинезии. Для прамипексола и ропинирола, кроме того, характерны повышенная сонливость и внезапное засыпание.

Средства, угнетающие холинергическую передачу

Тригексифенидил – центральный холиноблокатор, блокируя M₁-холинорецепторы неостриатума, уменьшает симптомы паркинсонизма. Препарат оказывает умеренное противопаркинсоническое действие. Преимущественно уменьшает трепет и мышечную ригидность, мало влияя на брадикинезию.

Бипериден – центральный холиноблокатор, близкий по свойствам тригексифенидилу.

Показания к назначению центральных холиноблокаторов: начальные стадии болезни Паркинсона и паркинсонизм. Применяют при лекарственном паркинсонизме, в частности, назначают для предупреждения и устранения экстрапирамидных расстройств, вызванных антипсихотическими средствами.

Побочные эффекты, связанные с блокадой периферических M-холинорецепторов: нарушение аккомодации, сухость во рту, сердцебиение, запоры, задержка мочеиспускания. Побочные эффекты, связанные с блокадой центральных M-холинорецепторов – нарушение памяти и концентрации внимания, особенно у пожилых пациентов. При передозировке возможны возбуждение, галлюцинации.

Противопоказания: глаукома, гипертрофия предстательной железы, гиперчувствительность к препарату, кормление грудью.

Взаимодействие противопаркинсонических средств с другими лекарственными средствами

Противопаркинсонические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Леводопа	Бензодиазепины	Ослабление анксиолитического эффекта
	Ингаляционные средства для наркоза	Повышение риска аритмии сердца
	Ингибиторы МАО	Повышение артериального давления
	Антигипертензивные средства	Потенцирование гипотензивного эффекта
	Препараты железа	Снижение всасывания железа
	Метоклопрамид	Повышение плазменной концентрации и токсичности леводопы
	Селегилин	Повышение риска дискинезий, тошноты, ортостатической гипотензии, галлюцинаций
	Пиридоксин	Активация ДОФА-декарбоксилазы, снижение концентрации леводопы

Окончание таблицы

1	2	3
Бромокриптина гидрохлорид	Антибиотики — макролиды	Повышение плазменной концентрации бромокриптина
	Метоклопрамид, Домперидон	Уменьшение гипопролактинемии, вызываемой бромокриптином
	Антиспазмогенные средства	Антагонизм с гипопролактинемическим и антипаркинсоническим эффектами бромокриптина
Тригексифенидил, Бипериден	Холиноблокаторы и другие препараты с холиноблокирующей активностью	Потенцирование холиноблокирующего действия

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Леводопа (Levodopa)	Наком, Синемет, Дуэллин (леводопа+карбидопа), Мадопар (леводопа+бенсеразид)	Таблетки по 0,1, 0,125, 0,15, 0,2 и 0,25 г леводопы	Применяется внутрь, начальная доза — 125 мг леводопы 3–4 раза в день, суточная — 750 мг–1,5 г в несколько приемов после еды
Селегилин (Selegilineum)	Депренил, Элледприл, Юмекс	Таблетки по 0,005 г в упаковке 50 и 1000 шт.	Принимают внутрь, начиная с 5 мг утром (вместе с завтраком); если нет результата — дозу увеличивают до 10 мг в день
Амантадин (Amantadineum)	Мидантан	Таблетки по 0,1 г в упаковке 100 шт.	Принимают внутрь, после еды, начиная с 50–100 мг 2 раза, затем — 3–4 раза в день. Суточная доза — 200–400 мг. Курс — 2–4 мес
Бромокриптина гидрохлорид (Bromocriptineum)	Парлодел	Таблетки по 0,0025 г бромокриптина моносульфоната во флаконах по 100, 500 или 1000 шт.	Принимают внутрь во время еды — начальная доза 1,25 мг перед сном с последующим увеличением через 2–3 дня до 1,25 мг 2 раза в день. При необходимости дозу увеличивают каждые 2–4 нед на 2,5 мг в сутки. Средняя эффективная доза составляет 10 мг, максимальная — 40 мг/сут. Несовместим с алкоголем
Тригексифенидил (Trihexyphenidylum)	Циклодол	Таблетки по 0,002 г в упаковке по 50 шт.	Принимают внутрь, начиная с 10 мг/сут; увеличивая дозу по 2 мг/сут. Обычная поддерживающая суточная доза — 6–10 мг (для пожилых — меньше), в тяжелых случаях — 12–15 мг/сут в 3–4 приема. Высшие дозы: разовая — 10 мг, суточная — 20 мг

Глава 14.

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Анальгезирующие средства (анальгетики) – средства, основным эффектом которых является избирательное уменьшение или устранение болевой чувствительности (анальгезия) в результате резорбтивного действия лекарственного вещества. Аналгетики в терапевтических дозах не вызывают потерю сознания, не угнетают другие виды чувствительности (температурную, тактильную и др.) и не нарушают двигательных функций. Этим они отличаются от средств для наркоза, которые устраниют ощущение боли, но при этом выключают сознание и другие виды чувствительности, а также от местных анестетиков, которые неизбирательно угнетают все виды чувствительности.

Боль является сложной защитной реакцией. Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами – ноцицепторами, которые расположены в коже, мышцах, капсулах суставов и внутренних органов, надкостнице и могут стимулироваться механическими, термическими и химическими раздражителями. Эндогенные соединения (брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины) могут сенсибилизировать эти рецепторы к внешним раздражителям, а также непосредственно вызывать боль (например, при воспалении). Ноцицептивные импульсы распространяются по С-, и А_δ-волокнам афферентных нервов и поступают в центральную нервную систему к нейронам задних рогов спинного мозга. Здесь через систему вставочных нейронов возбуждение направляется по трем путям:

- 1) в передние рога спинного мозга → на двигательные мотонейроны. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц;
- 2) в боковые рога спинного мозга – на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы, стимуляция которой приводит к функциональной адаптации внутренних органов (например, повышение артериального давления);
- 3) в головной мозг – по восходящим афферентным трактам к высшим структурам восприятия и оценки боли – стволу головного мозга, ретикулярной формации, таламусу, лимбической системе, коре головного мозга.

Очевидно, что нейроны задних рогов спинного мозга имеют ключевое значение в восприятии и оценке болевой информации. Активность этих нейронов находится под контролем супраспинальной антиноцицептивной системы (так называемый контроль афферентного входа). В подкорковых структурах головного мозга (околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) расположены нейроны, аксоны которых образуют нисходящие тормозные пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга. Активация нисходящей тормозной системы приводит к уменьшению выделения «ноцицептивных» медиаторов (субстанция Р, глутамат) и снижению активации вставочных нейронов, передающих информацию о боли. Таким образом, активация супраспинальной антиноцицептивной системы вызывает торможение проведения болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга, что приводит к повышению порога болевой чувствительности.

Иммунохимический анализ показал, что на нейронах околоводопроводного серого вещества, большого ядра шва и задних рогов спинного мозга находятся так называемый опиоидные рецепторы, специфические места связывания, с которыми взаимодействуют эндогенные анальгетические пептиды – энкефалины (содержат 5 аминокислот), динорфины (содержат 17 аминокислот) и эндорфины

(содержат 31 аминокислоту). Различают несколько подтипов опиоидных рецепторов, которые различаются по чувствительности к вышеперечисленным эндогенным лигандам и эффектам, вызываемым активацией этих рецепторов:

– μ -рецепторы, которые активируются β -эндорфином; при возбуждении этих рецепторов развивается анальгезия, седативный (успокаивающий) эффект, угнетение дыхательного центра, эйфория (положительные эмоции, повышенное настроение, ощущение душевного комфорта, не связанные с реальной действительностью) и лекарственная зависимость, брадикардия, миоз, снижение моторики желудочно-кишечного тракта. Выделено три подтипа μ -рецепторов – μ_1 , μ_2 и μ_3 .

– δ -рецепторы, которые активируются мет-энкефалином и лей-энкефалином, при стимуляции этих рецепторов развивается анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта.

– κ -рецепторы, эндогенными лигандами которых являются динорфины, стимуляция этих рецепторов сопровождается угнетением проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), развивается седативный эффект, миоз; для агонистов κ -рецепторов характерна дисфория (отрицательные эмоции, ощущение дискомфорта), возможно развитие физической зависимости, возникает небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта.

Опиоидные рецепторы связаны с G_i-белками, их стимуляция вызывает угнетение активности аденилатциклазы и снижение концентрации цАМФ в клетке. Кроме того, опиоиды открывают связанные с G-белками калиевые каналы, при этом повышается выход ионов калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембранны. Вследствие этого в пресинаптических мембранах нейронов блокируется вход ионов кальция в клетку и уменьшается выделение медиаторов из пресинаптических окончаний. В частности, из окончаний первичных афферентов в задних рогах спинного мозга уменьшается выделение «ноцицептивного» медиатора (медиатора боли) вещества P и таким образом снижается активирующее воздействие на вставочные нейроны, участвующие в передаче болевых импульсов в высшие центры. Кроме того, гиперполяризация мембран вставочных нейронов также приводит к угнетению их активности. Нисходящие тормозные пути антиноцицептивной системы образованы аксонами норадренергических и серотонинергических нейронов.

Анальгезирующие средства по механизму и локализации действия подразделяются на следующие группы:

Анальгезирующие средства преимущественно центрального действия

Опиоидные (наркотические) анальгетики:

- а) агонисты;
- б) частичные агонисты;
- в) агонисты-антагонисты.

Неопиоидные препараты с анальгетической активностью.

Анальгетики смешанного действия (опиоидный и неопиоидный компоненты).

Анальгезирующие средства преимущественно периферического действия.

14.1. СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

14.1.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики

Эти вещества являются агонистами опиоидных рецепторов антиноцицептивной системы и оказывают обезболивающее действие без утраты сознания или погружения в сон и угнетения других видов чувствительности.

Основным механизмом анальгетического действия опиоидных анальгетиков является: 1) угнетение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС (нарушение передачи импульсов с окончаний первичных афферентов на вставочные нейроны спинного мозга); 2) усиление тормозного влияния нисходящей антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС; 3) изменение эмоциональной оценки боли.

Действие наркотических анальгетиков опосредуется через опиоидные рецепторы.

1. В результате возбуждения пресинаптических опиоидных рецепторов, находящихся на окончаниях первичных афферентов, уменьшается выделение субстанции Р из окончаний первичных афферентов, при этом нарушается передача болевых импульсов на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. Вследствие стимуляции постсинаптических опиоидных рецепторов нарушается процесс деполяризации постсинаптической мембранны и угнетается активация вставочных нейронов под действием медиатора. Все это приводит к нарушению передачи болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальное действие) (рис. 14.1).

2. При стимуляции опиоидных рецепторов в сером околоводопроводном веществе и некоторых других отделах ствола мозга происходит активация нисходящей антиноцицептивной системы, оказывающей тормозное влияние на передачу болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга (супраспинальное действие). Нисходящие тормозные влияния осуществляются при участии серотонина и норадреналина (см. рис. 14.1).

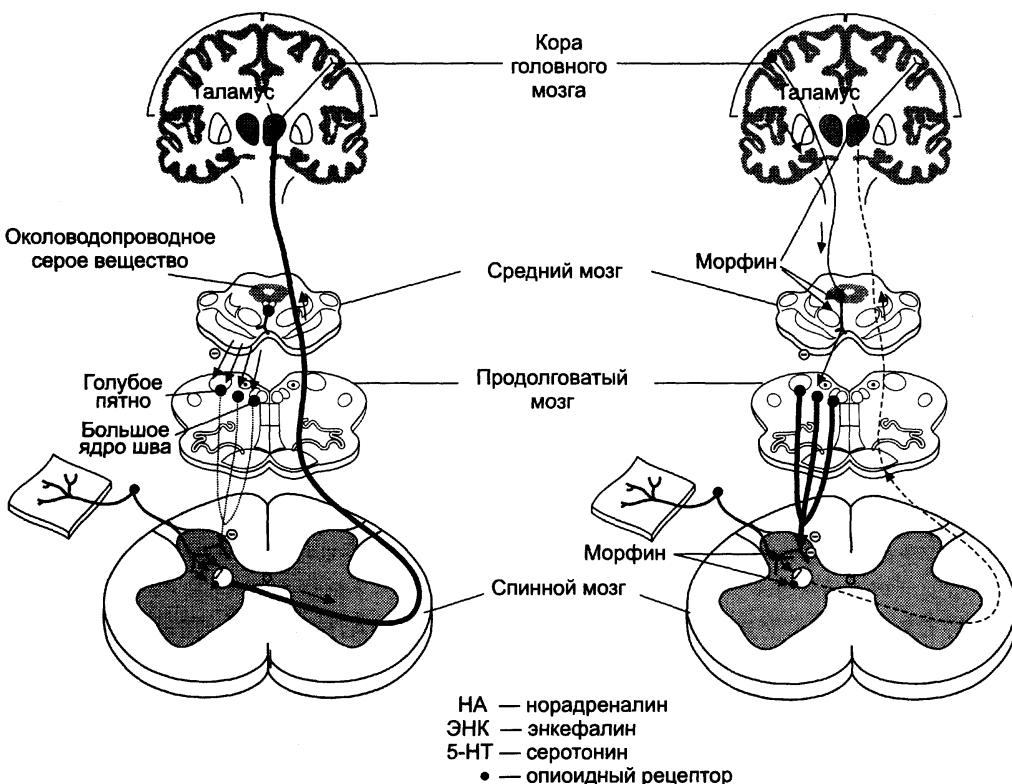


Рис. 14.1. Пути проведения боли и локализация действия морфина.

3. В результате действия наркотических анальгетиков на высшие отделы ЦНС изменяется эмоциональная оценка боли, снижается ее восприятие (даже если чувство боли сохраняется, оно меньше беспокоит больного).

Среди веществ, стимулирующих опиоидные рецепторы, выделяют полные агонисты опиоидных рецепторов (вещества, которые способны вызвать максимальный для данной системы эффект), частичные агонисты опиоидных рецепторов (вещества, которые всегда вызывают эффект, меньший максимального) и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (стимулируют рецепторы одного подтипа и блокируют рецепторы другого подтипа).

A. Полные агонисты опиоидных рецепторов

a) Природные наркотические анальгетики (опиаты)

Морфин (Долтард, Морфилонг), омнопон (Пантопон), кодеин

b) Синтетические наркотические анальгетики

Тримеперидин (Промедол), фентанил, метадон

B. Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

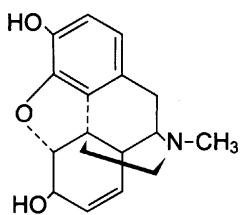
Пентазоцин (Фортрал), буторфанол (Бефорал, Стадол), налбупрофен (Нубаин), бупренорфин

Полные агонисты опиоидных рецепторов

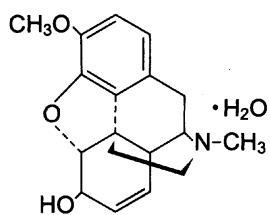
Природные наркотические анальгетики (опиаты)

Источником получения морфина и других природных наркотических анальгетиков является опий — высохший на воздухе млечный сок, который получают из надрезов на незрелых коробочках мака снотворного (*Papaver somniferum*). Опий использовался в качестве болеутоляющего средства более 6000 лет назад (в Древнем Египте, Греции и Риме), а его способность вызывать физическую и психическую зависимость (пристрастие) стала являться предметом озабоченности, начиная с XVIII века.

Опий содержит более 20 алкалоидов. Алкалоиды фенантренового ряда (морфин, кодеин) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; алкалоиды изохинолинового ряда не являются анальгетиками, обладают спазмолитическим эффектом (папаверин),



Морфин



Кодеин

Морфин — производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации). Морфин был выделен из опия в 1806 г. немецким ученым Сертийнером, который назвал его по имени бога сна Морфея (*Morpheus*). Химическая структура морфина была установлена в 1925 г., а в 1952 г. был осуществлен его синтез, однако в промышленных масштабах более целесообразным оказалось его получение из растительного сырья.

Действие морфина на организм связано с возбуждением опиоидных рецепторов, расположенных как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях.

196 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Стимуляцией центральных опиоидных рецепторов определяются следующие фармакологические эффекты морфина:

- Анальгезия.

• Эйфория – возникновение приятных ощущений и немотивированное состояние свободы от тревог и проблем. При этом возникает чувство комфорта и устраняются чувства голода, жажды и т.п. Это является причиной развития лекарственной зависимости – непреодолимого желания повторного приема морфина (морфинизм). У некоторых больных и здоровых людей, не испытывающих боли, может развиться ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие (дисфория).

• Седативный эффект – состояние покоя, сонливость, нарушение способности к рассуждению (без утраты памяти) и поверхностный сон.

• Противокашлевое действие вследствие угнетения кашлевого центра (к эффекту быстро развивается привыканье).

• Угнетение дыхания связано в основном со снижением чувствительности дыхательного центра к двуокиси углерода и зависит от дозы. Дыхание становится редким и глубоким при введении даже терапевтических доз морфина. В токсических дозах развивается очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки (при отравлении морфином смерть наступает от паралича дыхательного центра). Для восстановления дыхания используются антагонисты опиоидных рецепторов.

• Миоз – сужение зрачков, являющееся характерным диагностическим признаком приема морфина. Возникает в результате возбуждения центра глазодвигательного нерва. Привыканье в отношении миоза развивается медленно.

• Брадикардия вследствие повышения тонуса центра блуждающих нервов.

• Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении – развиваются за счет стимуляции рецепторов пусковой (триггерной) зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Непосредственно рвотный центр морфин угнетает.

• Влияние на продукцию гормонов. Повышение продукции пролактина, антидиуретического гормона (вазопрессина), гормона роста, что связано со стимуляцией гипоталамических центров. Усиление выделения вазопрессина приводит к уменьшению диуреза. Снижение секреции гонадотропных гормонов, АКТГ. Снижается также секреция тестостерона и гидрокортизона.

• Снижение температуры тела ниже нормы (вне зависимости от исходного уровня). Эффект связан с угнетением центра теплорегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции. Гипотермия отчетливо проявляется при применении больших доз морфина.

• Повышение тонуса скелетных мышц (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательных мышц). Эффект реализуется на уровне спинного мозга.

• Лекарственная зависимость (психическая и физическая) развивается при повторных приемах морфина. Желание повторного приема морфина сначала связано с вызываемой морфином эйфорией. Затем развивается физическая зависимость, которая проявляется абстинентным синдромом. Явления *абстиненции* возникают при отмене морфина: сначала слезотечение, насморк, потливость, «гусиная кожа», затем беспокойство, тахикардия, трепет, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине и др. Эти явления исчезают при приеме морфина.

Эффекты, вызванные возбуждением периферических опиоидных рецепторов:

• Стимуляция выделения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может

вызвать бронхоспазм (повышение тонуса бронхов связано также с действием на опиоидные рецепторы бронхиальных мышц).

- Снижение пропульсивной моторики желудка и кишечника, повышение тонуса сфинктеров кишечника, уменьшение секреции поджелудочной железы и выделения желчи (вследствие повышения тонуса сфинктера Одди и желчных протоков) нарушают продвижение содержимого по кишечнику и приводят к развитию обстилации (запора). Вследствие повышения тонуса гладких мышц желчевыводящих путей могут возникнуть спастические боли (колики).

- Повышение под действием морфина тонуса мочеточников может вызвать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может вызвать задержку мочеиспускания.

К действию морфина при его повторном применении развивается *привыкание*. При повторных приемах морфина снижается его анальгетическое действие и для получения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу. Привыкание развивается и к некоторым другим эффектам морфина (к возникновению эйфории, угнетению дыхания). Практически не развивается привыкание к действию морфина на величину зрачка и желудочно-кишечный тракт. При постоянном приеме морфина развивается привыкание (толерантность) к его токсическому действию (угнетение дыхательного центра), поэтому у лиц с зависимостью к морфину высокие и даже смертельные дозы морфина не вызывают токсических эффектов. При прекращении приема морфина (например, во время лечения в стационаре) толерантность к морфину быстро исчезает и введение высокой, но прежде переносимой дозы морфина может вызвать смертельный исход.

Применяют морфин как болеутоляющее средство при выраженных болях, связанных с тяжелыми травмами, ожогами, такими заболеваниями как злокачественные опухоли, инфаркт миокарда. Морфин применяют в анестезиологии для подготовки больных к операции (премедикации), а также при послеоперационных болях. Снимая сильные боли, морфин препятствует развитию болевого шока. Морфин можно применять при почечной, кишечной коликах, связанных со спазмом гладких мышц, но поскольку морфин повышает тонус гладких мышц, в этих случаях его назначают вместе со спазмолитическими средствами (атропином, папаверином, но-шпой). Морфин применяют при остром отеке легких.

Морфин вводят парентерально (внутривенно, подкожно) и внутрь в виде таблеток. Но поскольку морфин всасывается из желудочно-кишечного тракта недостаточно хорошо, а также в значительной степени метаболизируется при первом прохождении через печень, для достижения быстрого и выраженного действия его вводят парентерально.

Действие морфина развивается через 10–15 мин после введения под кожу и через 20–30 мин после приема внутрь (максимальная концентрация в плазме крови достигается через 10–30 мин после подкожного введения морфина и через 1–2 ч после приема внутрь). Действие однократной дозы продолжается 3–6 ч.

Морфин накапливается в наибольших концентрациях в хорошо кровоснабжаемых органах (печень, легкие, селезенка). В скелетных мышцах морфин накапливается в меньшей степени, но вследствие большой общей массы они служат основным его резервуаром.

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании двух гидроксильных групп он превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин), который значительно быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга, где оказывает анальгетический эффект. В мозге

198 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

диацетилморфин гидролизуется доmonoацетилморфина и далее – до морфина. Слабое развитие у новорожденных гематоэнцефалического барьера приводит к высокому уровню поступления морфина в мозг и риску интоксикации с угнетением дыхания.

Наличие в молекуле морфина двух свободных гидроксильных групп позволяет ему легко конъюгировать с глюкуроновой кислотой. Морфин-6-глюкуронид обладает большей анальгетической активностью и действует несколько продолжительнее, чем морфин. У больных с почечной недостаточностью может происходить накопление активных метаболитов, что ведет к более продолжительной и выраженной анальгезии.

Значительная часть морфина превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками (85%), 9–12% морфина выводится с мочой в неизмененном виде. Небольшая часть глюкуронидов морфина (7–10%) экскретируется с желчью и поступает в просвет желудка, откуда морфин может снова всасываться в кровь, или (при лечении отравления морфином) может быть удален (промыванием желудка слабым раствором калия перманганата).

Побочные эффекты морфина: тошнота, рвота, спазм гладких мышц, обстipation, брадикардия, гипотония, урежение дыхания; при повторном применении – привыкание, лекарственная зависимость.

Морфин противопоказан при артериальной гипотензии, дыхательной недостаточности, паралитических, спастических и обструктивных заболеваниях ЖКТ, гипертрофии простаты, при повышенном внутричерепном давлении, при беременности. Морфин не рекомендуют применять для обезболивания родов (возможно угнетение дыхательного центра у плода), у детей до 2 лет и лиц старше 60 лет, не назначают его кормящим матерям.

При остром отравлении морфином развивается коматозное состояние, редкое поверхностное дыхание, брадикардия, резко суживаются зрачки (диагностический признак интоксикации опиоидами), однако при асфиксии зрачки расширяются. Тяжелое отравление приводит к смертельному исходу вследствие остановки дыхания.

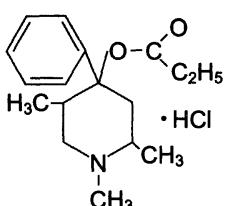
При отравлении морфином основные мероприятия направлены на удаление морфина из организма (промывают желудок 0,05% раствором калия перманганата, который вызывает окисление морфина, и теплой водой со взвесью активированного угля, адсорбирующего морфин, а затем назначают солевое слабительное и активированный уголь, что препятствует всасыванию морфина) и на восстановление дыхания (вводят внутримышечно или внутривенно антагонист опиоидных рецепторов налоксон). При глубоком угнетении дыхания проводят искусственную вентиляцию легких.

Омнопон – препарат, содержащий смесь алкалоидов опия – морфин, кодеин, тебаин (алкалоиды фенантренового ряда), наркотин, папаверин (алкалоиды изохинолинового ряда). Омнопон близок по фармакологическим свойствам к морфину (содержит 48–50% морфина). Применяют по тем же показаниям, что и морфин. Вводят парентерально (подкожно, внутривенно). За счет папаверина обладает спазмолитическими свойствами, поэтому имеет преимущества перед морфином при болях, связанных со спазмом гладкомышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики).

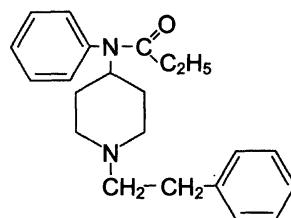
Кодеин – производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации). Для использования в качестве лекарственного средства кодеин синтезируется из морфина (метилированное производное). Кодеин обладает всеми свойствами

наркотических анальгетиков. По анальгетическому действию примерно в 10 раз слабее морфина. По сравнению с морфином, кодеин в большей степени угнетает кашлевой центр, поэтому его применяют чаще как противокашлевое средство (см. раздел 17.2 «Противокашлевые средства»).

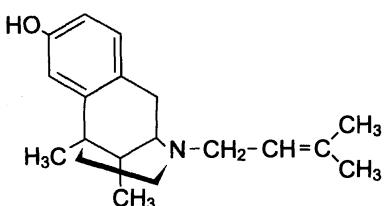
Синтетические наркотические анальгетики



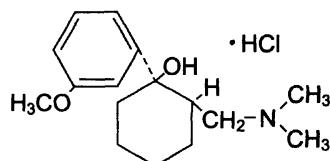
Тримеперидин



Фентанил



Пентазоцин



Трамадол

Тримеперидин — синтетический наркотический анальгетик, производное N-метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4- trimetil-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин), оригинальный отечественный препарат (М.Д. Машковский, В.И. Ищенко).

Тримеперидин по анальгетической активности в 2–4 раза уступает морфину, но в отличие от морфина в меньшей степени угнетает дыхательный центр (поэтому может быть использован при беременности, для обезболивания родов и у детей), несколько повышает тонус и сократительную активность миометрия. В отличие от морфина тримеперидин оказывает спазмолитический эффект (на мочеточники, бронхи) или менее выраженное спазмолитическое действие (на кишечник, желчевыводящие пути), в связи с чем может использоваться при почечных и печеночных коликах. Фармакокинетические параметры тримеперидина аналогичны морфину.

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, обезболивание родов, почечная, кишечная и печеночная колики.

Побочные действия: тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие лекарственной зависимости. Противопоказания: дыхательная недостаточность.

Фентанил – производное фенилпиперидина, полный агонист опиоидных рецепторов (в большей степени стимулирует μ -рецепторы). Фентанил в 100–400 раз активнее морфина (для получения такого же анальгетического эффекта требуются в 100–400 раз меньшие дозы фентанила), он также эффективнее морфина (устраняет боли при которых морфин неэффективен). Вследствие высокой липофильности фентанил быстро проникает в ткани мозга, но затем перераспределяется и накапливается в жировой ткани, где подвергается медленному метаболизму. Фентанил по сравнению с другими наркотическими анальгетиками оказывает

зывает очень быстрое (эффект наступает через 1–3 мин после внутривенного введения) и кратковременное (20–30 мин) обезболивающее действие. Препарат применяют парентерально (внутривенно, внутримышечно) главным образом для быстрого обезболивания перед и во время хирургических операций, при инфаркте миокарда, отдельно и в комбинации с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат Таламонал). Таламонал применяют для нейролептанальгезии (метод обезболивания с сохранением сознания при хирургических операциях), а также для снятия болей при инфаркте миокарда, при травмах и т.д. При таком сочетании дроперидол потенцирует обезболивающее действие фентанила, а также устраняет у пациента чувство страха, тревоги, напряжения перед оперативным вмешательством.

Противопоказания и побочные эффекты фентанила соответствуют таковым морфина. Фентанил сильнее, чем морфин угнетает дыхательный центр, кроме того, после его применения возможна кратковременная ригидность (повышение тонуса) мышц грудной клетки.

М е т а д о н – производное фенилгептиламина, сходное по эффектам с морфином, оказывает более слабое, но более продолжительное действие. Назначают внутрь.

Привыканье и физическая зависимость развиваются значительно медленнее, чем при применении морфина. Абстиненция после прекращения приема метадона менее выражена (мягкая абстиненция), но более продолжительна, чем при отмене морфина. Эти свойства метадона позволяют использовать его в ряде стран для детоксикации и поддерживающего лечения лекарственной зависимости к опиоидам, в частности к героину. Родственное метадону соединение левометадил ацетат (1- α -ацетилметадон), оказывает еще более продолжительное действие, может применяться внутрь один раз в 2–3 дня и является наиболее оптимальным препаратом для проведения детоксикации.

Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Б у п р е н о р ф и н относится к частичным агонистам μ -опиоидных рецепторов. По анальгетической активности в 20–30 раз превышает морфин и действует дольше (6–8 ч). По эффективности сравним с морфином. Вводят парентерально и сублингвально. При сублингвальном применении бупренорфина действие наступает через 25–35 мин и продолжается 8–12 ч (применяют для неотложной помощи при массовых травматических поражениях – оказывает противошоковое действие, облегчает транспортировку пострадавших).

П е н т а з о ц и н – производное бензоморфана, синтетический наркотический анальгетик из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (AGONIST κ - и δ -рецепторов, антагонист μ -рецепторов). Анальгетические свойства обусловлены в основном стимуляцией κ -рецепторов. По анальгетической активности уступает морфину, но в меньшей степени угнетает дыхание. Так как пентазоцин не вызывает эйфорию (связана со стимуляцией μ -рецепторов), а может вызывать дисфорию, при его применении меньше риск возникновения лекарственной зависимости. Поскольку пентазоцин проявляет свойства антагониста, он вытесняет морфин из связи с опиоидными рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

Препарат вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно) и внутрь. Хорошо всасывается при всех путях введения. Начало эффекта и его максимальная выраженность отмечаются, соответственно, через 2–3 мин и 15–30 мин

после внутривенного введения; через 15–30 мин и 30–60 мин после внутримышечного и энтерального введения. Продолжительность действия – до 3 ч.

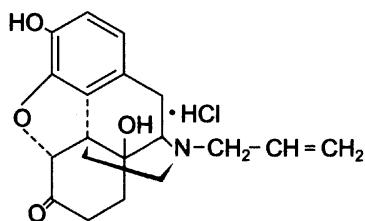
Пентазоцин вызывает повышение давления в легочной артерии, при этом увеличивается преднагрузка на сердце, повышается работа сердца. Поэтому препарат не рекомендуют применять при инфаркте миокарда. Для пентазоцина характерны дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение артериального давления.

Препарат противопоказан при бронхиальной астме, черепно-мозговой травме, эпилепсии, желчно- и мочекаменной болезни, недостаточности печени и почек. Ограничения к применению: беременность, грудное вскармливание, детский возраст (до 1 года).

Буторфанол относится к группе агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (стимулирует κ -рецепторы и является антагонистом μ -рецепторов). Применяется для премедикации перед хирургическими операциями, во время операций и для послеоперационного обезболивания. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание, меньше риск лекарственной зависимости. Так же как пентазоцин, буторфанол повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, в связи с чем его не рекомендуют применять при инфаркте миокарда. Вызывает такие же побочные эффекты, что и пентазоцин.

Агонистом κ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов является также налоксон. По анальгетической активности близок к морфину, но меньше угнетает дыхание. В отличие от пентазоцина и буторфанола не влияет на гемодинамику, применяют для обезболивания при болевых синдромах, в том числе при инфаркте миокарда. Продолжительность действия до 6 ч.

В качестве антагонистов наркотических анальгетиков используется налтрексон (Наркан) и налоксон. Эти препараты блокируют μ -, δ - и κ -рецепторы, поэтому устраняют как анальгезирующее действие наркотических анальгетиков, так и вызываемую ими эйфорию, угнетение дыхания и другие эффекты.



Налоксон

Налоксон – производное фенантрена, полный конкурентный антагонист μ -, δ - и κ -рецепторов.

Вводят внутривенно при интоксикации наркотическими анальгетиками для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром. Действует 2–4 ч. Устраниет не только угнетение дыхания, но и многие другие эффекты опиоидных анальгетиков, в том числе агонистов-антагонистов. Менее эффективен при переродировке бупренорфина. Налоксон вызывает синдром абstinенции у лиц с лекарственной зависимостью к опиоидам.

Налтрексон эффективен при приеме внутрь, действует до 24 ч. Уменьшает или предотвращает эффекты, вызываемые опиоидами. Снижает потребление алкоголя. Используется при алкогольной зависимости, а также для предотвращения эйфории, вызываемой опиоидами, при лечении наркомании.

14.1.2. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

Препараты различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

Ацетаминофен (Парацетамол, Панадол, Тайленол, Эффералган) – ненаркотический анальгетик, производное пара-аминофенола, активный метаболит фенацетина. Обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Противовоспалительная активность отсутствует. Аналгетическое действие связано с ингибированием циклооксигеназы в ЦНС.

Используют препарат при головной боли, для снижения температуры при лихорадке, миалгии, невралгии, суставных болях. По эффективности ацетаминофен сопоставим с ацетилсалicyловой кислотой. В терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Однако токсическая доза ацетаминофена лишь в 3 раза превышает терапевтическую. При передозировке препарат оказывает гепатотоксическое действие, вызывая некроз клеток печени, что связано с образованием токсичного метаболита ацетаминофена – N-ацетил-п-бензохинонимина. С целью предупреждения развития токсических эффектов ацетаминофена в течение первых 12 ч после отравления вводят ацетилцистеин или метионин.

Клонидин (Клофелин) – α_2 -адреномиметик, используемый как антигипертензивное средство. Обладает выраженным анальгетическим действием, которое объясняют усилением нисходящих тормозных влияний (опосредуемых α_2 -адренорецепторами) на проведение болевых импульсов в афферентных путях спинного мозга. Препятствует развитию вегетативных нарушений, вызванных болью. Как анальгетик используется для уменьшения боли при оперативных вмешательствах, в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях.

· **Амитриптилин и имипрамин** (Имизин) – трициклические антидепрессанты. За счет угнетения обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина активируют нисходящую антиноцицептивную систему, угнетающую передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга. Эффективны главным образом при хронических болях. Используются при невралгии различной этиологии, фантомных болях.

Карbamазепин (Тегретол, Финлепсин) и **фенитоин** (Дифенин) – блокаторы натриевых каналов, применяемые как противоэпилептические средства. Как анальгетики эффективны при невралгии тройничного нерва, сопровождающейся приступами сильных болей.

· **Габапентин** также применяется как противоэпилептическое средство. Аналгетическое действие связано со стимуляцией ГАМК-ergicической передачи в головном мозге. Как анальгетик применяют при мигрени, нейропатических болях.

· **Баклофен** – агонист ГАМК_B-рецепторов, применяется при болезненных мышечных спазмах, спастичности.

· **Кетамин** (Кеталар) – производное фенциклидина, является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, обладает выраженным анальгетическим действием, применяется для общего обезболивания (диссоциативной анестезии, см. гл. 10 «Средства для наркоза»).

Азота засикс применяется ингаляционно (см. п. 10.1 «Средства для ингаляционного наркоза»), обладает выраженным анальгетическим свойствами, применяется для уменьшения болей при инфаркте миокарда, для обезболивания родов, в послеоперационном периоде.

Кроме того, некоторое анальгетическое действие оказывают антагонисты гистаминовых H_1 -рецепторов, например, дифенгидрамин (димедрол), а также соматостатин, кальцитонин.

14.1.3. Анальгетики со смешанным механизмом действия

Трамадол (Трамал) – центральный неселективный агонист μ -, δ -, и κ -рецепторов. Анальгетический эффект дополнительно опосредуется за счет влияния на адренергическую и серотонинергическую передачу (нарушается нейрональный захват норадреналина и серотонина) в нисходящих антиноцицептивных путях, в результате чего усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга. Трамадол по активности уступает морфину. Анальгетическое действие практически не сопровождается угнетением дыхания, снижением моторики желудочно-кишечного тракта, повышением тонуса мочевыводящих путей. В сравнении с морфином препарат обладает незначительным наркогенным потенциалом (меньше риск лекарственной зависимости), не входит в перечень наркотиков. Применяют препарат при послеоперационных болях и других болевых синдромах (при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, травмах). Назначают парентерально, внутрь и ректально.

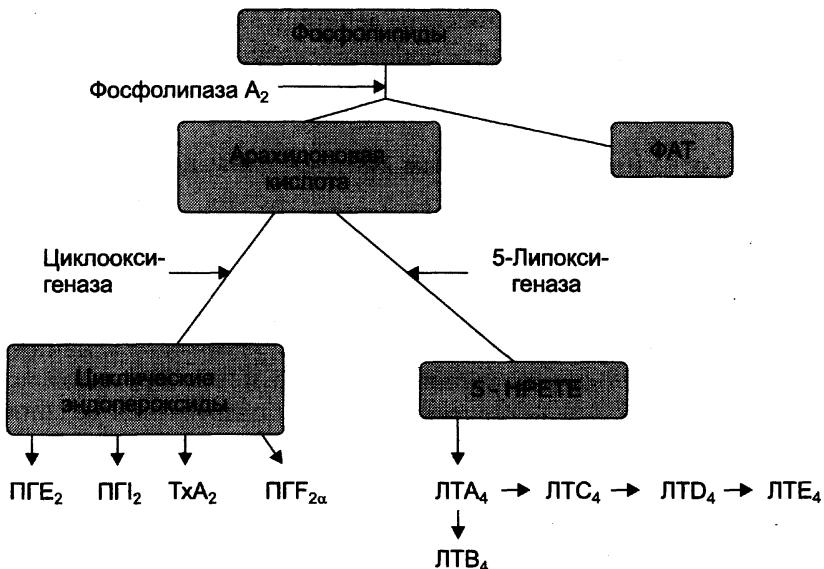
14.2. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ (НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – большая группа соединений, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим свойствами. Эти свойства НПВС связаны с их способностью нарушать образование простагландинов E_2 и I_2 , которые являясь медиаторами воспаления, вызывают следующие эффекты:

- расширяют артериолы, а также усиливают действие других медиаторов воспаления гистамина и брадикинина на проницаемость сосудов, это приводит к экстравазации плазмы, инфильтрации и отеку тканей;
- повышают чувствительность болевых рецепторов (ноцицепторов) к брадикинину, гистамину и некоторым другим веществам, которые являются медиаторами боли;
- простагландин E_2 оказывает стимулирующее действие на центр теплорегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела.

Простагландин E_2 и I_2 образуются из арахидоновой кислоты. Происходит это следующим образом: сначала из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы (ЦОГ), синтезируются циклические эндопероксиды, а из нестабильных циклических эндопероксидов далее образуются простагландин E_2 , I_2 , другие простагландини и тромбоксан (рис. 14.2). НПВС ингибируют ЦОГ и таким образом нарушают образование простагландинов E_2 и I_2 , что и определяет их основные фармакологические эффекты: противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий.

В качестве противовоспалительных и болеутоляющих средств при артритах, миозитах, невритах используют разные НПВС, в том числе ацетилсалициловую кислоту (Аспирин), ибuproфен (Бруфен), диклофенак (Вольтарен) и некоторые

**Рис. 14.2.** Каскад арахидоновой кислоты.

5-НРЕТЕ – 5-гидроксийказатетраеновая кислота; ПГЕ₂, ПГI₂, ПГF_{2α} – простагландини; ТxA₂ – тромбоксан A₂; ЛТА₄, ЛТВ₄, ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄ – лейкотриены (Из: Майский В.В. Фармакология с общей рецептурой. – М., 2002).

др., при этом используется противовоспалительное и анальгетическое свойства этих препаратов. Кроме того, как болеутоляющие средства НПВС (ацетилсалicyловую кислоту) применяют при головных болях, эффективны НПВС также при болях, связанных с менструациями. Подробнее об этих препаратах см. раздел «Нестероидные противовоспалительные средства» в гл. 33 «Противовоспалительные средства».

В основном только как болеутоляющие средства используют метамизол-натрий и кеторолак.

М е т а м и з о л - н а т р и й (Анальгин) применяется при болях, связанных с воспалительными процессами: миалгиях, невралгиях, артритах, при головной боли, болях, вызванных менструациями, вводят внутрь и парентерально. Входит в состав комбинированного препарата Баралгин (Спазмалгин), который кроме метамизола содержит вещества спазмолитического действия питофеин и фенпивериния бромид. Препарат применяется при болях, связанных со спазмом гладких мышц (почечная, печеночная, кишечная колика), вводят внутривенно или внутримышечно. При систематическом применении метамизол может вызвать лейкопению, возможен агранулоцитоз, в связи с чем его применение ограничено, препарат не рекомендуется принимать длительно.

К е т о р о л а к (Кетанов) обладает выраженной анальгетической активностью, но оказывает меньшее по сравнению с другими НПВС противовоспалительное действие. Кеторолак хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, при введении внутрь биодоступность составляет 80–100%. Применяют кеторолак внутрь и парентерально для купирования послеоперационных болей (в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам), а также при болях, вызванных травмами, при опухолевых заболеваниях и др. Показан при невралгии тройничного нерва.

Кеторолак при длительном применении вызывает побочные эффекты, характерные для других НПВС: изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (в связи с угнетением синтеза простагландинов E₂ и I₂, обла-

дающих гастропротекторным действием, см. раздел 30.4), нарушение функции почек (в связи с угнетением синтеза простагландинов Е₂ и I₂, нарушение фильтрации в почечных клубочках) и др. Подробнее о побочных эффектах НПВС см. раздел «Нестероидные противовоспалительные средства» в гл. 33 «Противовоспалительные средства».

Взаимодействие наркотических анальгетиков с другими лекарственными средствами

Наркотические анальгетики	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Наркотические анальгетики	Дроперидол	Потенцирование анальгетического эффекта – нейролептаналгезия
	Атропин	Уменьшение анальгетической эффективности морфина, уменьшение тошноты и рвоты
	Закись азота	Потенцирование влияния на мышечную ригидность
	Трициклические антидепрессанты и препараты, угнетающие ЦНС	Потенцирование угнетения дыхательного центра

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)	Долтард, Морфилонг	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора для инъекций Таблетки-депо по 0,01, 0,03, 0,06, 0,1 или 0,2 г	Применять подкожно или внутривенно по 1 мл; У онкологических больных (длительно) внутрь, не разжевывая; 0,2–0,8 мг/кг каждые 12 ч; При сильных послеоперационных болях, инфаркте, травмах – внутрь 20 мг (пациентам до 70 кг), или 30 мг (свыше 70 кг) каждые 12 ч
Тримеперидин (Trimeperidi-num)	Промедол	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 2% или по 2 мл 1% раствора для инъекций	Применяется подкожно или внутривенно по 1–2 мл при сильных болях
Фентанил (Phentanylum)		0,005% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл или во флаконах по 10 мл	Применение для премедикации: внутримышечно по 0,05–0,1 мг вместе с 2,5–5 мг дроперидола за 30 мин до операции, внутривенно капельно по 0,1–0,25 мг вместе с 5–12,5 мг дроперидола, в послеоперационном периоде внутримышечно – 0,05–0,1 мг; детям – 0,002 мг/кг. Для нейролептаналгезии – внутривенно 0,2–0,6 мг (введение повторяют через каждые 20 мин).

Окончание таблицы

1	2	3	4
			Для купирования боли при инфаркте миокарда – 0,1 мг вместе с 5 мг дроперидола (в течение 3 мин)
Пентазоцин (Pentazocinum)	Фортрал, Фортвин	Таблетки по 0,05 г. Ампулы по 1 мл 3% раствора для инъекций	Применять внутрь, взрослым по 50 мг 3–4 раза в день перед едой, при необходимости разовую дозу увеличивают до 100 мг; максимальная суточная доза внутрь – 350 мг. Парентерально взрослым – 30–45 мг, при необходимости повторное введение через 3–4 ч, детям от 1 года до 6 лет из расчета 1 мг/кг в сутки. Внутривенно взрослым 30 мг, при необходимости повторное введение через 2–3 ч, детям – не более 0,5 мг/кг в сутки
Налоксона гидрохлорид (Naloxoni hydrochloridum)	Налкан, Наркан	Ампулы по 1 мл 0,4% раствора для инъекций; в упаковке 10 шт.	Вводить подкожно, внутримышечно, внутривенно – по 1 мл (при необходимости каждые 2–3 мин); детям – по 5–10 мкг/кг

Глава 15.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Психотропными средствами называют вещества, которые регулируют психическое и эмоциональное состояние человека и применяются при нарушениях психической деятельности. Психотропные средства подразделяются на следующие группы:

- Антипсихотические средства (нейролептики)
- Антидепрессанты
- Нормотимические средства
- Анксиолитические средства (транквилизаторы)
- Седативные средства
- Психостимуляторы
- Ноотропные средства

15.1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антипсихотические средства (нейролептики) – лекарственные средства, обладающие антипсихотическими свойствами, т.е. способностью устранять продуктивную симптоматику психозов.

Продуктивная симптоматика психозов проявляется расстройством мышления (бредом), восприятия (слуховыми, зрительными галлюцинациями и т.п.), двига-

тельной активности (психомоторное возбуждение). Психозы являются признаком ряда заболеваний головного мозга. Наиболее часто психозы возникают у больных шизофренией. Шизофрения (с греч. означает расщепление души: шизо – расщепляю, френ – душа) – хроническое заболевание, протекающее с психотическими симптомами и характеризующееся потерей связи с реальностью, галлюцинациями, бредом, нарушениями мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах. При шизофрении наряду с позитивными (продуктивными) симптомами присутствуют негативные (дефицитарные) симптомы, включающие эмоциональную индифферентность, бедность речи, ангедонию и ассоциальность. Эмоциональная индифферентность проявляется в неадекватной оценке явлений: например, событие которое заставляет нормального человека плакать, не вызывает у больного шизофренией никакой реакции. Ангедонией называется снижение способности испытывать удовольствие. Больной бесцельно проводит время и его не волнуют прежние увлечения. Ассоциальность проявляется отсутствием интереса к общению с людьми. Существуют различные теории возникновения психозов и сопутствующих им заболеваний. Наиболее обоснованной является так называемая «биохимическая теория». На первых этапах развития психофармакологии преобладала «дофаминовая теория», предполагающая развитие гиперактивности дофаминергических структур головного мозга, представленных D_1 – D_5 -рецепторами. Наиболее важную роль в развитии психоза принимают, по всей видимости, дофаминовые D_2 - и D_4 -рецепторы, преимущественно мезолимбической системы.

В последнее время активно изучается роль центральных серотонинергических структур в развитии психотических реакций и реципрокные отношения этих структур с дофаминергической системой головного мозга.

Кроме основного, антипсихотического, действия большинство нейролептиков оказывают седативный (общее успокоение, устранение состояния возбуждения, в том числе двигательного) и анксиолитический (устранение психического напряжения, страха, тревоги) эффекты, потенцируют действие средств для наркоза, снотворных средств, наркотических анальгетиков, алкоголя.

Антипсихотическое действие многих нейролептиков связывают с блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов мезолимбической системы. С блокадой этих рецепторов связывают устранение позитивной симптоматики психозов (бреда, галлюцинаций). Некоторые нейролептики блокируют серотониновые $5-HT_2$ -рецепторы. С блокадой $5-HT_{2A}$ -рецепторов связывают способность уменьшать выраженность негативной симптоматики и когнитивных нарушений у больных шизофренией. Седативное действие связывают с блокадой центральных гистаминовых H_1 -рецепторов и α -адренорецепторов.

Большинство нейролептиков вызывают нежелательные эффекты, реализуемые на уровне экстрапирамидной системы (экстрапирамидные нарушения), наиболее частым проявлением которых являются симптомы лекарственного паркинсонизма.

Способность вызывать экстрапирамидные нарушения связана с блокадой D_2 -рецепторов в неостриатуме.

Среди антипсихотических средств выделяют две группы: так называемые «типичные» и «атипичные» нейролептики. Различаются они в основном по способности вызывать экстрапирамидные нарушения. Способность вызывать экстрапирамидные нарушения в наибольшей степени выражена у «типичных» нейролептиков, которые в основном являются блокаторами дофаминовых D_2 -рецепторов. У «атипичных» нейролептиков эти нежелательные эффекты проявляются в меньшей

208 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

степени, кроме того, для препаратов этой группы характерна способность устранять негативную симптоматику психозов. К типичным нейролептикам относятся препараты различной химической структуры, среди которых выделяют следующие классы химических соединений.

15.1.1. Типичные антипсихотические средства

Производные фенотиазина

а) Алифатические производные

Хлорпромазин гидрохлорид (Аминазин, Ларгактил, Плегомазин), левомепромазин (Тизерцин, Нозинан);

б) Пиперазиновые производные

Перфеназина гидрохлорид (Этаперазин), трифлуоперазина гидрохлорид (Трифтазин, Стелазин), флуфеназина гидрохлорид (Фторфеназин, Модитен), флуфеназин-деканоат (Модитен-депо);

в) Пиперидиновые производные

Тиоридазин (Сонапакс), пипотиазин (Пипортил).

Производные бутирофенона

Галоперидол (Галдол, Галофен, Транкодол), дроперидол.

Производные тиоксантиена

Хлорпротиксен (Труксал).

15.1.1.1 Производные фенотиазина

а) Алифатические производные

Хлорпромазин является одним из основных представителей нейролептиков из группы фенотиазинов. Препарат оказывает антипсихотическое, выраженное седативное, а также анксиолитическое действие, потенцирует действие наркозных, снотворных и ряда других средств, угнетающих ЦНС.



Хлорпромазин

Антипсихотическое действие препарата в основном связано с его способностью устранять бред и галлюцинации у больных шизофренией и другими психозами, что реализуется путем блокады постсинаптических D₂-рецепторов в мезолимбической системе. Седативное действие связано с угнетающим влиянием хлорпромазина на восходящую ретикулярную формуацию ствола мозга вследствие блокады α-адренорецепторов и проявляется общим успокоением, устранением аффективных реакций, понижением двигательной активности при эмоциональном, психическом и двигательном возбуждении. В больших дозах хлорпромазин вызывает снотворный эффект (поверхностный сон). Анксиолитическое действие проявляется в снижении страха, тревоги, беспокойства, психической напряженности.

Хлорпромазин оказывает центральное мышечнорасслабляющее действие. Миорелаксирующее действие хлорпромазина обусловлено угнетением супраспинальной регуляции мышечного тонуса. Препарат оказывает противорвотное дей-

ствие, что связано с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов в пусковой (триггерной) зоне рвотного центра. Этот эффект хлорпромазина иногда используется для купирования тяжелой рвоты.

Гипотермическое действие, характерное для хлорпромазина, связано с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе. Препарат увеличивает теплоотдачу и способствует гипотермии при снижении температуры окружающей среды. Этот эффект может быть использован при искусственной гипотермии (охлаждении организма на фоне выключения центра терморегуляции хлорпромазином). Усилиению гипотермического действия хлорпромазина способствует вызываемая им блокада α-адренорецепторов сосудов кожи, что увеличивает теплоотдачу с кожных покровов.

Хлорпромазин увеличивает секрецию пролактина в передней доле гипофиза, что связано с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов и устранением действия дофамина на продукцию этого гормона (дофамин является гипоталамическим фактором, угнетающим высвобождение пролактина). Повышение уровня пролактина в крови приводит к усилению лактации, снижению продукции гонадотропных гормонов и как следствие – к расстройству менструального цикла, развитию галактореи, гинекомастии, импотенции.

Для хлорпромазина характерны экстрапирамидные нарушения (лекарственный паркинсонизм и др.), которые связаны с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов в неостриатуме.

Блокада периферических α-адренорецепторов сосудов приводит к понижению АД. Хлорпромазин может вызвать ортостатическую гипотензию. В механизме гипотензивного эффекта хлорпромазина играет также роль угнетение им активирующего влияния сосудодвигательного центра на периферические сосуды. Гипотензия может привести к рефлекторной тахикардии.

Периферический M-холиноблокирующий эффект проявляется снижением секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез, снижением моторики желудочно-кишечного тракта. Возможно развитие и других атропиноподобных эффектов.

Препарат обладает антигистаминным действием, что связано с его способностью блокировать гистаминовые H₁-рецепторы. Блокада центральных гистаминовых H₁-рецепторов является одной из составляющих в механизме седативного действия хлорпромазина. Блокада периферических H₁-рецепторов оказывает противоаллергическое действие.

При пероральном приеме препарат плохо всасывается из ЖКТ. Связывается с белками плазмы крови примерно на 90%. Метаболизируется в печени, образуя свыше 150 метаболитов, из которых половина является фармакологически активной; выводится в основном почками в виде метаболитов и в неизмененном виде и через ЖКТ. Продолжительность терапевтического действия хлорпромазина составляет 6 ч. При длительном применении препарата к нему развивается привыкание.

Показаниями к применению препарата являются шизофрения и другие психозы, психомоторное возбуждение, маниакальное состояние у больных маниакально-депрессивным психозом, острые галлюцинаторно-бредовые состояния, психозы с проявлением агрессивности, состояния тревоги, страха, эмоционального напряжения. Кроме того, хлорпромазин применяют при подготовке к анестезии (премедикации), потенцировании наркоза; для купирования тяжелой рвоты, икоты.

Наиболее частыми и тяжелыми побочными эффектами хлорпромазина являются экстрапирамидные расстройства. Они включают симптомы паркинсонизма (тремор, мышечную ригидность, двигательную заторможенность), которые мо-

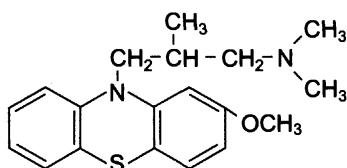
210 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

гут нарастать постепенно. Эти симптомы исчезают после отмены препарата или могут быть уменьшены при назначении центральных холиноблокаторов (см. гл. 13 «Противопаркинсонические средства»). К другим проявлениям таких расстройств относят острую дистонию (спастические сокращения лица, шеи, спины), которые могут появиться уже после приема первых доз препарата, и акатизию (неусидчивость, двигательное беспокойство). При длительном применении хлорпромазина (в течение нескольких лет) возможно появление поздней (тардивной) дискинезии (непроизвольные чрезмерные движения лица, губ, шеи). Тардивная дискинезия не исчезает после отмены препарата и не поддается лечению. Опасным осложнением терапии является злокачественный нейролептический синдром (повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, вегетативные нарушения: колебания АД, тахикардия и др.).

Другие побочные эффекты препарата включают сонливость, дезориентацию, снижение АД, ортостатическую гипотензию, нейроэндокринные нарушения (гипотермию, галакторею, аменорею, импотенцию). Характерны атропиноподобные эффекты (нарушение аккомодации, сухость во рту, задержка мочеиспускания, констipation); возможны аллергические проявления на коже и слизистых оболочках, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, фотосенсибилизация и пигментация кожи, контактный дерматит.

Хлорпромазин противопоказан при коматозных состояниях, депрессии, при тяжелых заболеваниях печени и почек; нарушении функции кроветворных органов; мицедеме; беременности.

Левомепромазин по механизму действия и фармакологическим свойствам близок к хлорпромазину, но по способности потенцировать эффекты наркотических и анальгезирующих веществ, гипотермическому, адреноблокирующему, противогистаминному действию превосходит хлорпромазин, по холиноблокирующй активности и противорвотному действию ему уступает. Важным отличием левомепромазина от хлорпромазина является наличие у первого некоторой антидепрессивной активности.



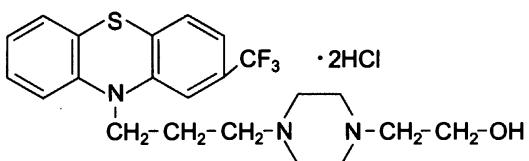
Левомепромазин

Хлорпромазин вызывает быстрый седативный эффект, что позволяет применять его при острых психозах.

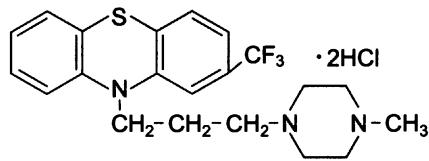
6) Пиперазиновые производные

Трифлуоперазин является одним из наиболее активных антипсихотических средств с умеренным активирующим (энергизирующим) эффектом. Препарат оказывает более выраженное действие на продуктивную симптоматику психозов, чем хлорпромазин. Противорвотное действие также выражено в большей степени. В сравнении с хлорпромазином оказывает слабый адреноблокирующий эффект, менее выражено седативное, гипотензивное действие, в меньшей степени потенцирует действие снотворных средств, средств для наркоза, алкоголя. Препарат чаще вызывает экстрапирамидные расстройства.

Перфеназин и трифлуоперазин оказывают выраженное противорвотное действие и кроме использования в качестве антипсихотических средств применяются как противорвотные средства при лучевой болезни.



Флуфеназина гидрохлорид



Трифлуоперазина гидрохлорид

Флуфеназин оказывает сильное антипсихотическое действие, которое сочетается с некоторым активирующим эффектом, и вызывает экстрапирамидные побочные эффекты. В сравнении с хлорпромазином меньше выражено седативное действие и влияние на артериальное давление.

Флуфеназин-деканоат является препаратом пролонгированного действия, который получают этерификацией флуфеназина остатком каприновой кислоты, что увеличивает относительную молекулярную массу препарата и придает ему высокую липофильность. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора препарат постепенно высвобождается и обеспечивает лечебный эффект в течение 1–2 нед и более.

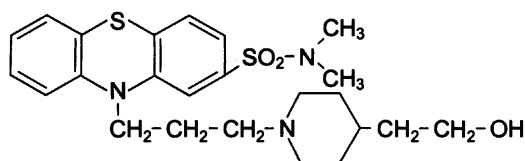
в) Пиперидиновые производные

Для препаратов этой группы характерна умеренная антипсихотическая активность и слабо выраженная по сравнению с хлорпромазином способность вызывать экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные побочные эффекты, они оказывают умеренный седативный эффект, не вызывают сонливости, обладают холиноблокирующей активностью. В связи с меньшей частотой развития побочных эффектов у препаратов этой подгруппы по сравнению с другими производными фенотиазина пиперидиновые производные особенно интересны для применения у пациентов пожилого возраста. Представителями этой группы препаратов являются тиоридазин и пипотиазин.

Тиоридазин по сравнению с хлорпромазином обладает менее выраженными антипсихотическими и седативными свойствами, не вызывает сонливости, повышенности, оказывает антидепрессивное действие при эндогенных депрессиях, имеет выраженную холиноблокирующую активность; по сравнению с хлорпромазином в меньшей степени вызывает экстрапирамидные расстройства, двигательные нарушения при его применении наступают реже, чем при использовании других нейролептиков. В связи с меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с другими производными фенотиазина препарат особенно показан для пациентов пожилого возраста. При употреблении препарата в высоких дозах возможны кардиотоксические эффекты и дегенерация сетчатки.

Пипотиазин в низких дозах блокирует пресинаптические дофаминовые D₂-рецепторы, что вызывает облегчение дофаминергической передачи и приводит к активирующему эффекту.

Применение препарата в больших дозах приводит к блокаде постсинаптических D₂-рецепторов, что снижает активность дофаминергических влияний и обуславливает наступление антибредового и антигаллюцинаторного эффекта.



Пипотиазин

212 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

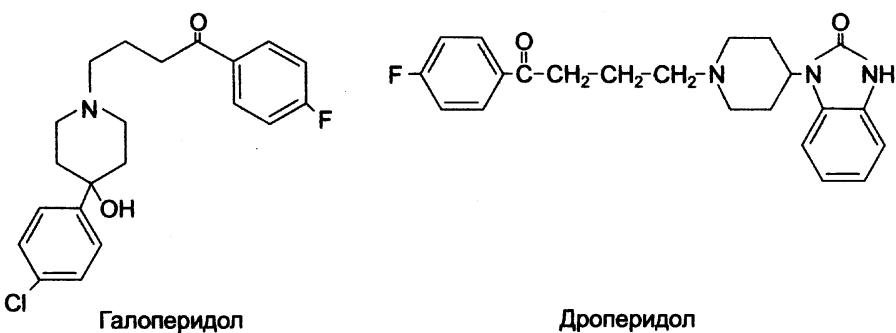
Длительность антипсихотического эффекта пипотиазина составляет 3–4 нед, что делает его удобным для назначения больным шизофренией в амбулаторных условиях.

15.1.1.2. Производные бутирофенона

Производные бутирофенона обладают выраженной антипсихотической активностью, которая превосходит активность фенотиазиновых производных в 50–100 раз, оказывают седативное и противорвотное действие, холиноблокирующими свойствами не обладают, в меньшей степени блокируют периферические α -адренорецепторы. Практически не вызывают снижения АД.

Особенностью фармакокинетики бутирофенонов является их хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта. Препараты проявляют антагонизм по отношению к психостимуляторам, потенцируют действие наркозных, снотворных средств, наркотических анальгетиков, алкоголя и других препаратов, угнетающих ЦНС. Препараты этой группы вызывают выраженные экстрапирамидные нарушения.

Представителями данной группы препаратов являются галоперидол и дроперидол. Галоперидол применяется по тем же показаниям, что и хлорпромазин, чаще используется в качестве активного антипсихотического препарата с седативным эффектом для купирования психомоторного возбуждения. Препарат эффективен у больных, резистентных к другим нейролептическим средствам.

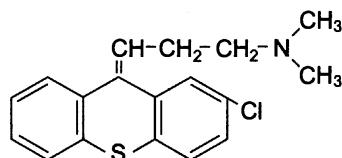


Галоперидол часто вызывает экстрапирамидные расстройства, поэтому противопоказанием для его применения считаются заболевания ЦНС с экстрапирамидной симптоматикой.

Дроперидол оказывает сильное, но кратковременное антипсихотическое действие, поэтому его 0,25% раствор нашел применение для купирования острых приступов психомоторного возбуждения. Кроме того, в сочетании с наркотическим анальгетиком фентанилом дроперидол в составе комбинированного препарата таламонал используется для нейролептанальгезии (см. раздел 14.1.1 «Опиоидные анальгетики»).

15.1.1.3. Производные тиоксантина

Хлорпротиксен по спектру фармакологических свойств близок к хлорпромазину (оказывает седативное действие, потенцирует эффекты наркозных, снотворных средств, наркотических анальгетиков, обладает значительной противорвотной активностью, адреноблокирующими и холиноблокирующими свойствами), но уступает хлорпромазину по выраженности антипсихотического действия.



Хлорпротиксен

Отличием хлорпротиксена от хлорпромазина является наличие у хлорпротиксена слабой антидепрессивной активности. Побочные эффекты у препарата аналогичны побочным эффектам, возникающим при приеме хлорпромазина, однако менее выражены. В частности, препарат в обычных дозах практически не вызывает экстрапирамидных расстройств. Препарат применяется при психозах, включая алкогольные, может использоваться как противорвотное средство.

Наличие седативного компонента у препарата является показанием для назначения его в малых дозах при невротических расстройствах, нарушениях сна и кожном зуде.

Кроме того, среди антипсихотических средств есть производные других химических соединений. Производное дифенилбутилпиперидина п и м о з и д (Орап) по спектру действия близок к галоперидолу, при приеме внутрь оказывает продолжительное действие. При острых психозах не применяется, так как не оказывает седативного действия. Производное индола д и к а р б и н (Карбидин) является нейролептиком с мягким антипсихотическим действием и антидепрессивной активностью. Применяется при лечении различных форм шизофрении с выраженным депрессивным компонентом, алкогольных психозов. Препарата обладает центральной адреноблокирующей активностью.

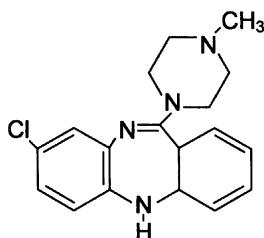
15.1.2. Атипичные антипсихотические средства

Эти препараты в отличие от «типовых» нейролептиков гораздо реже и в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные нарушения, связанные с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов. Считается, что отсутствие у атипичных нейролептиков существенных экстрапирамидных расстройств обусловлено высокими значениями соотношения вызываемой ими блокады 5-HT_{2A}/D₂-рецепторов. Известно, что центральные серотонин- и дофаминергические структуры находятся в реципрокных отношениях. Блокада серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов в нигростриатной и тубероинфундабуллярной системах реципрокно повышает дофаминовую активность в этих структурах, что уменьшает выраженность побочных явлений (экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии и др.), свойственных типичным нейролептикам.

К «атипичным» нейролептикам относятся препараты различных химических групп.

15.1.2.1. Производные дибензодиазепина

Клозапин (Азалептин, Лепонекс), **оланизапин** (Зипрекса). Клозапин является высокоэффективным антипсихотическим средством с седативным эффектом, который значительно реже вызывает экстрапирамидные нарушения. Устраняет негативную симптоматику у больных шизофренией. Препарата преимущественно блокирует дофаминовые D₄-рецепторы (в сравнении с D₂-рецепторами) и серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы, а также M-холинорецепторы и α₁-адренорецепторы головного мозга.



Клозапин

Клозапин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, после всасывания быстро распределяется, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. С белками плазмы крови связывается на 95%. В печени инактивируется до неактивных метаболитов. Период полуэлиминации – примерно 12 ч.

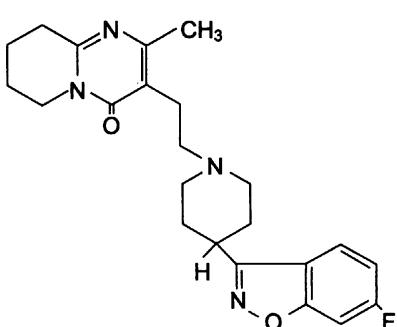
Показаниями к применению препарата являются шизофрения (все формы), маниакальная фаза маниакально-депрессивного психоза.

К побочным эффектам препарата относятся мышечная слабость, сонливость, гипотензия, в том числе ортостатическая, атропиноподобные эффекты (тахикардия, нарушение аккомодации, обстipation), повышение аппетита и массы тела, возможна гиперсаливация. Наиболее серьезным побочным эффектом клозапина является гранулоцитопения (вплоть до агранулоцитоза), вследствие чего лечение препаратом следует проводить под контролем состава периферической крови.

Оланzapин блокирует 5-HT_{2A}-рецепторы, D₁, D₂, D₃ D₄-рецепторы, α₁-адрено-, M-холинорецепторы, гистаминовые H₁-рецепторы. В сравнении с галоперидолом оланzapин оказывает сходное по величине действие по устранению продуктивной симптоматики шизофрении, однако он более эффективен в отношении лечения негативной симптоматики. По сравнению с рисперидоном оланzapин также более эффективен в отношении устранения негативных симптомов шизофрении. В дозе 17,5 мг/кг препарат вызывает минимальные экстрапирамидные нарушения, однако при увеличении дозы отмечается дозозависимое усиление этих побочных эффектов. В сравнении с клозапином в меньшей степени влияет на картину крови.

15.1.2.2. Производные бензизоксазола

Рисперидон (Рисполепт) селективно блокирует центральные серотониновые 5-HT_{2A}-, дофаминовые D₂-рецепторы, α-адренорецепторы, а также гистаминовые H₁-рецепторы.



Рисперидон

Особенностью препарата является то, что он практически не влияет на M-холинорецепторы. Возможно, что в этой связи он чаще, чем другие атипичные нейролептики, вызывает экстрапирамидные расстройства. В экспериментах на животных по коэффициенту блокирования серотонин/дофамин и по способности вызывать экстрапирамидные расстройства в малых дозах препарат относится к атипичным нейролептикам, в высоких – к типичным.

Препарат в процессе метаболизма образует активный метаболит 9-гидроксирисперидон,

который отличается от исходного препарата большим периодом полузелиминации (23 ч), что позволяет применять его 1 раз в сутки.

Рисперидон эффективен в лечении резистентных форм шизофрении, в том числе резистентных к терапии галоперидолом.

Взаимодействие нейролептиков с другими лекарственными средствами

Антипсихотические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Хлорпромазин, а также пипотиазин, трифлуоперазин, левомепромазин, хлорпротиксен	Трициклические антидепрессанты, мапротилин, ингибиторы МАО	Удлинение и усиление седативного и холиноблокирующего эффектов указанных препаратов
	Трициклические антидепрессанты	Увеличение плазменных концентраций трициклических антидепрессантов за счет ингибирования хлорпромазином их метаболизма. Трициклические антидепрессанты также могут ингибировать метаболизм хлорпромазина и, таким образом, повышать риск развития злокачественного нейролептического синдрома
	Средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетения ЦНС
	Антитиреоидные препараты	Увеличение риска развития агранулоцитоза
	Эpineфрин	Усиление гипотензии, вызываемой хлорпромазином, тахикардия
	Гипотензивные препараты	Развитие выраженной гипотензии, вплоть до развития коллаптоидного состояния
	Леводопа	Ослабление антипсихотического эффекта хлорпромазина. Угнетение антипаркинсонического эффекта леводопы хлорпромазином за счет блокады дофаминовых D ₂ -рецепторов в неостриатуме
Хлорпромазин	Препараты лития	Уменьшение всасывания в ЖКТ, увеличение скорости почечной экскреции лития, большая выраженность экстрапирамидных нарушений
	Растворы барбитуратов, карбонатов, раствор Рингера	Образование осадка (химическая несовместимость)
Галоперидол	Лекарственные средства, угнетающие ЦНС, трициклические антидепрессанты, мапротилин, ингибиторы МАО, леводопа, гипотензивные препараты	См. Хлорпромазин

Окончание таблицы

1	2	3
Клизапин	Дигоксин, фенитоин, варфарин и другие вещества, в значительной степени связывающиеся с белками плазмы крови	Вытеснение этих веществ из связи с белками. При этом концентрации дигоксина могут достигать аритмогенных значений, фенитоин может вызвать нейротоксическое действие, а варфарин может спровоцировать кровотечение
	Средства, угнетающие костный мозг	В сочетании с клозапином усиливают его миелосупрессорный эффект
	Средства, угнетающие ЦНС, леводопа, гипотензивные средства	См. Хлорпромазин
	Препараты лития	Увеличение нейротоксичности (брэд, судороги, экстрапирамидные расстройства)

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Хлорпромазина гидрохлорид (Chlorpromazini hydrochloridum)	Аминазин	Драже по 0,025, 0,05 и 0,1 г; 2,5% раствор в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл	Принимают после еды, запивая молоком или водой, для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка. Начальная доза препарата обычно составляет 0,025–0,075 г в сутки, затем ее при необходимости постепенно увеличивают до суточной дозы 0,3–0,6 г. Препарат не рекомендуется применять лицам, работа которых требует повышенного внимания и остроты зрения. Не рекомендуется прием алкогольных напитков и других средств, вызывающих угнетение ЦНС
Трифлуоперазин (Trifluoperazinum)	Трифтазин, Стелазин	Таблетки по 0,001, 0,005, 0,01 г; 0,2% раствор в ампулах по 1 мл	Разовая доза трифлуоперазина при приеме внутрь в начале лечения составляет обычно 1–5 мг в сутки в 2–4 приема; дозу постепенно увеличивают для достижения терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза – 100–200 мг. Препаратор принимают после еды, запивая молоком или достаточным количеством воды. Растворы препарата оказывают раздражающее действие на кожу и

Окончание таблицы

1	2	3	4
			слизистые, поэтому следует избегать его прямого попадания на кожу
Левомепромазин (Levomepromazinum)	Нозинан, Тизерцин	Драже по 0,025 г	По 12,5–50,0 мг/сут внутрь
Хлорпротиксен (Chlorprothixenum)	Труксал	Таблетки по 0,005–0,05 г	Принимать внутрь по 25–400 мг/сут. Большую часть дозы назначают на ночь
Галоперидол (Haloperidolum)	Галдол, Галофен, Транкодол	Таблетки по 0,001, 0,0015–0,005 и 0,01 г; раствор в ампулах по 1 мл (5 мг/мл)	Внутрь препарат принимают за 30–40 мин до еды, в среднем по 2,25–18 мг/сут, запивая стаканом воды или соками (апельсиновый, яблочный, томатный). Нельзя запивать галоперидол чаем или кофе в связи с его осаждением в желудке. При появлении признаков раздражения слизистой желудка препарат принимают после еды. Если пациент пропустил прием очередной дозы препарата, то он должен принять ее как можно скорее. Оставшиеся дозы на этот день следует принять с равными интервалами времени; нельзя принимать двойных доз. Максимальная доза галоперидола – 30–40 мг/сут. При приеме препарата возможно возникновение теплового удара при повышенной температуре окружающей среды (прием ванны, жаркая погода, выполнение физических упражнений и др.)
Пимозид (Pimozidum)	Орап	Таблетки по 0,001 и 0,004 г	Начальная доза пимозида для взрослых составляет 0,001 г 1 раз в сутки, затем дозу постепенно повышают. Препарат принимают за 30–40 мин до еды, запивая большим количеством воды. Во время лечения следует избегать употребления алкогольных напитков и средств, угнетающих ЦНС. Препарат замедляет реакцию. Пропущенную дозу принимают как можно скорее, оставшиеся дозы на этот день принимают по схеме с обычными интервалами, не следует принимать двойных доз
Клозапин (Clozapinum)	Азалептин, Лепонекс	Таблетки по 0,025 и 0,1 г; 2,5% раствор в ампулах по 2 мл	Принимают в разовой дозе по 0,05–0,1–0,2 г после еды 2–3 раза в день. При лечении клозапином необходим периодический контроль

Окончание таблицы

1	2	3	4
			картины крови. Во время лечения следует отказаться от курения табака и алкогольных напитков. Препарат замедляет реакцию. При приеме клозапина возможно резкое снижение АД при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. Пропущенная доза: см. пимозид
Рисперидон (Risperidonum)	Рисполепт	Таблетки по 0,001, 0,002, 0,003 и 0,004 г	В 1, 2, 3-й дни доза составляет 2, 4 и 6 мг в 1 или 2 приема. Дозу 6 мг сохраняют или корректируют до 4–8 мг/сут. Провизор должен проинформировать пациента, что выведение препарата замедляется у пожилых людей и больных с почечной недостаточностью, что требует уменьшения дозы обычно по 0,5 мг 2 раза в день
Оланzapин (Olanzapinum)	Зипрекса	Таблетки по 0,005, 0,0075, 0,01 г	Внутрь начальная доза – 10 мг/сут однократно. На 4–5-й день возможно увеличение дозы. Диапазон доз от 5 до 20 мг. У пожилых больных и больных с тяжелыми заболеваниями печени начальная доза должна быть уменьшена до 5 мг в сутки. Препарат замедляет реакцию. Появление лихорадки, мышечного напряжения, акинезии, тахикардии а также изменения картины крови (лейкоцитоз), повышение активности креатинфосфокиназы требуют консультации с врачом

15.2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты – лекарственные средства, применяемые для лечения депрессий.

Депрессия (от лат. *depressio* – подавление, угнетение) называется психическое расстройство, оказывающее существенное отрицательное влияние на социальную адаптацию и качество жизни и характеризующееся патологически пониженным настроением (гипотимией) с пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей действительности (может сопровождаться суициальными попытками), торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением побуждений и соматовегетативными нарушениями. Механизмы депрессии окончательно не выяснены. Наиболее разработана биохимическая теория возникновения этого заболевания. Согласно этой теории при депрессивных состояниях отмечается патологически пониженное содержаниеmonoаминов норад-

реналина и серотонина в головном мозге, а также снижается чувствительность рецепторов, воспринимающих воздействие этих нейромедиаторов.

В последнее время уделяется большое внимание изучению биохимических процессов в постсинаптической мембране (в частности роли G-белков), связанных с развитием депрессий. Перспективным является генетическое направление исследования причин возникновения депрессии. В пользу генетических нарушений при депрессии говорит тот факт, что эта психическая патология может передаваться по наследству из поколения в поколение. В возникновении реактивных депрессий могут играть важную роль отрицательные эмоциональные и социальные факторы.

Антидепрессанты, обладающие стимулирующим компонентом в спектре фармакологического действия, применяемые для лечения депрессии с явлениями стойкого угнетения, называют тимеретиками, препараты с седативным компонентом, применяемые для лечения депрессий с явлениями возбудительных процессов (ажитации и др.), называют тимолептиками.

Антидепрессанты различаются по механизму действия и подразделяются на следующие группы:

Ингибиторы нейронального захватаmonoаминов

Средства неизбирательного действия (преимущественно угнетающие нейрональный захват серотонина и норадреналина)

Амитриптилин (Триптизол, Амизол), имипрамин (Имизин, Мелипрамин), пипофезин (Азафен)

Средства избирательного действия

а) ингибиторы нейронального захвата серотонина

Флюоксетин (Прозак), пароксетин (Паксил)

б) ингибиторы нейронального захвата норадреналина

Мапротилин (Людиомил)

Ингибиторы monoаминоксидазы (МАО)

Ингибиторы MAO неизбирательного действия (МАО-А и МАО-В)

Ниаламид

Ингибиторы избирательного действия (МАО-А)

Моклобемид (Аурорикс).

15.2.1. Ингибиторы нейронального захвата monoаминов

15.2.1.1 Средства неизбирательного действия

(неизбирательные ингибиторы нейронального захвата monoаминов)

Препараты этой группы неизбирательно ингибируют обратный нейрональный захват monoаминов: преимущественно норадреналина и серотонина.

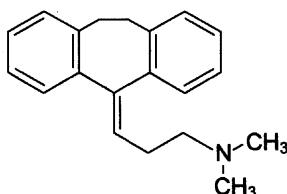
Представителями этой группы препаратов являются трициклические антидепрессанты амитриптилин и имипрамин, которые обладают антидепрессивными и седативными свойствами. Седативные свойства наиболее выражены у амитриптилина; имипрамин на фоне угнетенного настроения может оказывать психостимулирующее действие. Антидепрессивный эффект препаратов развивается через 2–3 нед постоянного приема. Седативный эффект проявляется раньше антидепрессивного.

Трициклические антидепрессанты проявляют М-холиноблокирующую и α -адреноблокирующую активность. Поэтому для этих препаратов характер-

220 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ны такие побочные эффекты, как нарушение аккомодации, сухость во рту, тахикардия, констипация, задержка мочеиспускания, снижение артериального давления.

Амитриптилин является одним из наиболее эффективных препаратов. Антидепрессивное действие у амитриптилина сочетается с выраженным седативным эффектом, значительной холиноблокирующей активностью и антигистаминными свойствами. Ингибируя обратный нейрональный захват моноаминов, преимущественно норадреналина и серотонина, препарат ослабляет или устраняет тревогу, ажитацию и собственно депрессивные проявления.



Амитриптилин

Блокада пресинаптических М-холинорецепторов адренергических синапсов способна усиливать высвобождение норадреналина из адренергических нервных окончаний, что теоретически может усиливать антидепрессивное действие амитриптилина. Амитриптилин показан при эндогенных депрессиях, тревожно-депрессивных и невротических состояниях. Антидепрессивное действие развивается при систематическом приеме препарата в среднем через 2–3 нед. Кроме того, амитриптилин обладает анальгетической активностью, как анальгетик применяется при хронических болях.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь. Метаболизируется в печени. В значительной степени (более чем на 90%) связывается с белками плазмы крови и тканей. Метаболизируется в печени, выводится главным образом почками в виде метаболитов ($t_{1/2}$ составляет 10–26 ч).

Побочные эффекты амитриптилина и противопоказания к его применению в ряде случаев обусловлены блокадой периферических М-холинорецепторов: сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания; нарушение сердечного ритма. Вследствие блокады α -адренорецепторов возможна ортостатическая гипотензия. Кроме того, препарат иногда вызывает сонливость, головокружение, аллергические реакции.

Имипрамин также относится к группе трициклических антидепрессантов 1-го поколения. В отличие от амитриптилина он обладает в спектре фармакологической активности еще и стимулирующими свойствами. Седативный компонент, а также холиноблокирующее действие выражены у имипрамина в меньшей степени, чем у амитриптилина.



Имипрамин

Пипофезин является отечественным препаратом трициклических антидепрессантов. Он выгодно отличается от предыдущих препаратов отсутствием М-хо-

линоблокирующей активности. Оказывает умеренное антидепрессивное действие и применяется при депрессиях легкой и средней тяжести.

Трициклические антидепрессанты нельзя назначать вместе с неизбирательными ингибиторами МАО. Интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 нед.

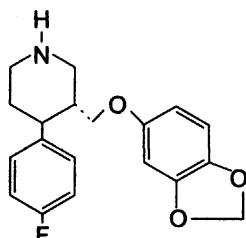
15.2.1.2. Средства избирательного действия

а) Избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина

Механизм антидепрессивного действия препаратов этой группы преимущественно связан с усилением серотонинергической активности в ЦНС, в результате ингибирования обратного захвата серотонина нейронами мозга.

Препараты этой группы отличаются от неизбирательных ингибиторов обратного захватаmonoаминов прежде всего меньшим (вплоть до полного отсутствия) холиноблокирующим действием, а также незначительным влиянием на α -адрено- и гистаминовые рецепторы, что выгодно отличает их от препаратов неизбирательного действия, меньшим количеством побочных эффектов, связанных с блокадой этих рецепторов. К этой группе препаратов относятся пароксетин, флуоксетин.

Пароксетин преимущественно блокирует обратный нейрональный захват серотонина, что приводит к усилению серотонинергических влияний в ЦНС. Считается, что он наиболее сильный ингибитор обратного захвата серотонина из всех известных препаратов с подобным механизмом действия.



Пароксетин

Антидепрессивное действие препарата при его регулярном приеме проявляется в среднем через 10–14 дней. В сравнении с трициклическими антидепрессантами оказывает менее выраженное М-холиноблокирующее действие и незначительный антигистаминный эффект. На фоне лечения пароксетином наблюдается уменьшение состояния тревоги, депрессии и расстройства сна. Показаниями для применения пароксетина являются тяжелые депрессивные расстройства. Препарат назначают 1 раз в сутки.

При приеме внутрь пароксетин полностью всасывается из ЖКТ, но подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, что приводит к снижению его биодоступности. Пища не влияет на биодоступность препарата. Пик плазменной концентрации достигается через 2–8 ч, равновесная концентрация в плазме крови – через 7–14 дней. Пароксетин распределяется в основном в тканях и только 1% от введенной дозы находится в плазме крови. Связь с белками плазмы крови составляет 95%. 85% от принятой дозы пароксетина преобразуются в метаболиты, которые конъюгируют с глюкуроновой и серной кислотами. $t_{1/2}$ составляет в среднем 24 ч. В течение 10 дней 64% препарата экскретируется с мочой и 36% – через ЖКТ (из них только 2% в неизмененном виде).

222 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

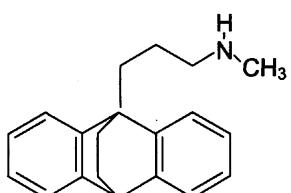
Побочные эффекты при приеме препарата: тошнота, головная боль, кожный зуд, крайне редко – нарушение аккомодации, расширение зрачка; тахикардия; нарушение сердечного ритма, ортостатическая гипотензия.

Флуоксетин по механизму действия близок к пароксетину: блокирует обратный нейрональный захват серотонина, мало влияет на нейрональный захват норадреналина (избирательность действия по отношению к нейрональному захвату серотонина ниже, чем у пароксетина). Антидепрессивный эффект при постоянном приеме препарата развивается через 1–3 нед. В отличие от трициклических антидепрессантов у флуоксетина практически отсутствует седативный эффект (напротив, он оказывает некоторое психостимулирующее действие). Флуоксетин обладает незначительной М-холиноблокирующей активностью (меньшей, чем у пароксетина), практически не обладает α -адреноблокирующими и антигистаминными свойствами. В отличие от трициклических антидепрессантов характеризуется низкой токсичностью. Из побочных эффектов отмечаются нарушение аппетита (оказывает анорексигенное действие), тошнота, акатизия (неусидчивость, беспокойство), нервозность, бессонница, головные боли, кожные высыпания.

Препараты этой группы нельзя применять вместе с неизбирательными ингибиторами МАО, так как это может привести к избыточному повышению концентрации серотонина («серотониновый синдром»), что проявляется спутанностью сознания, психомоторным возбуждением, мышечной ригидностью, гипертермией, сердечно-сосудистым коллапсом. В связи с опасностью таких серьезных осложнений интервал между приемом препаратов этой группы и приемом неизбирательных ингибиторов МАО должен составлять не менее 2 нед.

б) Избирательные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина

Мапротилин по своим фармакологическим свойствам близок к трициклическим антидепрессантам. Препарат блокирует обратный захватmonoаминов, но в отличие от других антидепрессантов этой группы он значительно более сильно тормозит обратный захват норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями по сравнению с обратным захватом серотонина.



Мапротилин

Это позволяет говорить об избирательном ингибировании мапротилином обратного нейронального захвата норадреналина. Холиноблокирующая и α -адреноблокирующая активность у мапротилина выражены умеренно.

Антидепрессивное действие мапротилина сопровождается анксиолитическим и умеренным седативным эффектом.

Мапротилин медленно всасывается из ЖКТ (в течение 9–16 ч), биодоступность составляет 75%; на 88% связывается с белками плазмы крови. Метаболизируется в печени, выводится в основном почками (57% в виде метаболитов, 24% – в неизмененном виде); $t_{1/2}$ составляет в среднем 43–51 ч.

Показаниями к применению препарата являются различные формы депрессий, в том числе сопровождающиеся страхом, раздражительностью.

Побочные эффекты обусловлены как периферическими эффектами препарата, в том числе связанными с М-холиноблокирующим действием (сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания), так и центральными (головная боль, головокружение, парестезии, общая слабость, вялость, сонливость). Наиболее часто могут появляться кожная сыпь, зуд, крапивница.

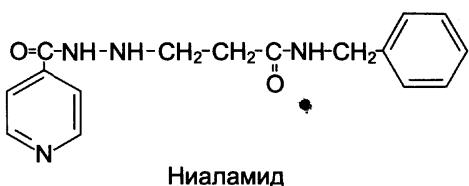
15.2.2. Ингибиторыmonoаминоксидазы (МАО)

При участии этого фермента происходит окислительное дезаминирование monoаминов: норадреналина, серотонина, дофамина, что приводит к их инактивации. Известны две разновидности monoаминоксидазы: МАО-А и МАО-В, значение ингибирования которых неоднозначно для лечения депрессий. МАО-А преимущественно инактивирует норадреналин и серотонин, а МАО-В – дофамин. Селективные ингибиторы МАО-В (селегилин) не влияют на течение депрессии и используются для лечения паркинсонизма. Антидепрессивное действие ингибиторов МАО зависит от ингибирования МАО-А, в результате чего в тканях мозга повышается содержание норадреналина и серотонина. Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО подразделяются на препараты неизбирательного (ингибируют МАО-А и МАО-В) и избирательного (в основном ингибируют МАО-А) действия.

15.2.2.1. Ингибиторы МАО неизбирательного действия

Представителем препаратов этой группы является ниаламид.

Н и а л а м и д необратимо и неизбирательно блокирует как МАО-А, так и МАО-В. Препарат оказывает антидепрессивное и психостимулирующее действие (вызывает возбуждение, бессонницу). Антидепрессивное действие препарата развивается не сразу, а через 7–14 дней при его систематическом приеме. Вследствие необратимого ингибирования МАО активность этого фермента восстанавливается только через 2 нед (время, необходимое для синтеза новых молекул фермента).



Ниаламид

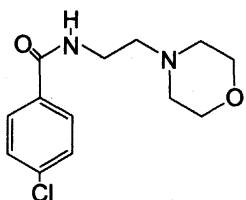
Показаниями к применению ниаламида являются депрессивные состояния, сочетающиеся с вялостью, заторможенностью. Ниаламид уменьшает ощущение боли при стенокардии. Препарат применяется редко из-за большого количества серьезных побочных эффектов, связанных с неселективным ингибированием МАО во всем организме (в ЦНС и в периферических тканях). Вследствие возбуждающего действия на ЦНС возникают беспокойство, бессонница, возможны трепет, судороги. Препарат понижает артериальное давление, возможна ортостатическая гипотензия. Ниаламид может оказывать гепатотоксическое действие. Препарат нельзя назначать вместе с трициклическими антидепрессантами (между приемом препаратов должен быть перерыв в 2–3 нед). Кроме того, ниаламид усиливает прессорный эффект симпатомиметиков (эфедрина, амфетамина, тирамина), так как при ингибировании МАО в окончаниях симпатических нервов накапливается норадреналин, который высвобождается из них под действием

224 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

вышеназванных веществ. Тирамин в большом количестве содержится в сыре и некоторых других пищевых продуктах (бананы, бобы сои, пиво, дрожжевые экстракты и др.). Употребление этих продуктов при приеме нияламида приводит к гипертензивному кризу (такое взаимодействие получило название «сырный эффект»).

15.2.2.2. Ингибиторы МАО избирательного действия

Препаратором избирательного действия в отношении ингибиования МАО-А является моклобемид (Аурорикс), который обратимо ингибитирует этот фермент. В результате временно ингибируется метаболизм биогенных аминов, преимущественно серотонина и норадреналина. Препарат действует более кратковременно, чем нияламид.



Моклобемид

При сохранении достаточной активности оказывает менее выраженные побочные эффекты, характерные для ингибиторов МАО неизбирательного и необратимого действия, не обладает ярко выраженным токсическими свойствами, в частности, гепатотоксичностью, в сочетании с симпатомиметиками (в том числе при употреблении продуктов, содержащих тирамин) не повышает артериальное давление.

В последние годы появились эффективные антидепрессанты с другими механизмами действия.

15.2.3. Средства, повышающие обратный нейрональный захват серотонина

Тианептин (Коаксил) – антидепрессант с анксиолитическими свойствами, повышает обратный нейрональный захват серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. На обмен дофамина и норадреналина в ЦНС влияет относительно слабо.



Тианептин

Тианептин нормализует поведение, улучшает сниженное настроение и уменьшает соматические симптомы, способствует восстановлению нормального физиологического сна, улучшает концентрацию внимания, не оказывает отрицательного влияния на память, не подавляет либидо. К препарату не развивается привыкания.

Тианептин быстро и полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность порядка 99%). Связывается с белками плазмы крови приблизительно на 94%. Метабо-

лизируется в печени путем β -окисления и N-деметилирования; $t_{1/2}$ составляет 2,5 ч, у пациентов пожилого возраста – 3,5 ч. Выводится тианептин из организма почками в основном в виде метаболитов (8% – в неизмененном виде).

Показаниями к применению препарата являются депрессивные состояния невротического и реактивного происхождения; тревожно-депрессивные состояния с somатическими жалобами; тревожно-депрессивные состояния у больных хроническим алкоголизмом.

Побочные эффекты возникают сравнительно редко и не носят угрожающего характера. Обычно это боли в эпигастрии и в животе, сухость во рту, аноrexия, тошнота, рвота, запоры, метеоризм; нарушения сна, сонливость, астения, головокружение, головная боль, трепет; тахикардия, экстрасистолия, загрудинные боли; затруднение дыхания; мышечные боли, боли в пояснице.

15.2.4. Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты

Миртазапин (Ремерон) блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы в адренергических и серотонинергических синапсах, в результате чего увеличивается высвобождение норадреналина и серотонина из окончаний нервных волокон. Специфической особенностью миртазапина является то, что выделившийся в результате стимуляции α_2 -адренорецепторов серотонин стимулирует лишь серотониновые 5-HT₁-рецепторы, благодаря чему развивается антидепрессивный эффект, в то время как 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы препарат блокирует и таким образом препятствует действию на них серотонина. Данный механизм действия миртазапина на обе нейромедиаторные системы в ЦНС обеспечивает антидепрессивный эффект. Препарат оказывает седативное действие, что связывают с блокадой гистаминовых H₁-рецепторов, слабо блокирует холинорецепторы и периферические α_1 -адренорецепторы.

Миртазапин быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь, биодоступность составляет 50%. Метаболизируется в печени, выводится в основном почками; $t_{1/2}$ составляет 24 ч у мужчин и 37 ч – у женщин. Эффект препарата развивается через 1–2 нед.

Препарат применяется при эндогенных депрессиях, психомоторной заторможенности. Антидепрессивный эффект развивается через 1–2 нед. По эффективности он превосходит трициклические антидепрессанты.

Из побочных эффектов отмечают повышение аппетита и прибавку массы тела, чрезмерный седативный эффект, апатию, подергивание мышц, редко возникает ортостатическая гипотензия (вследствие блокады α_2 -адренорецепторов), агранулоцитоз, лейкопения, возможен синдром отмены.

Взаимодействие антидепрессантов с другими лекарственными средствами

Анти-депрессанты	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Ниаламид	Симпатомиметики, ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина, резерпин и другие препараты, усиливающие выделение норадреналина в синаптическую щель	Ниаламид, блокируя МАО, повышает концентрацию норадреналина, что может вызывать резкое потенцирование симпатомиметических эффектов перечисленных препаратов. Чаще всего такая несовместимость

Продолжение таблицы

1	2	3
		проявляется возбуждением, вплоть до судорог, галлюцинаторными расстройствами психики, вегетативными нарушениями (повышением температуры тела, нарушениями ритма сердца, выраженной гипертензией)
	Барбитураты, опиоидные анальгетики, алкоголь, пероральные гипогликемические средства	Ниаламид подавляет активность неспецифических детоксицирующих ферментов печени, поэтому концентрации веществ, которые метаболизируются в печени, могут резко возрастать. Ингибиторы МАО угнетают метаболизм барбитуратов, опиоидных анальгетиков и алкоголя. Особенно опасны для жизни их сочетания с пероральными гипогликемическими средствами. Такое сочетание вызывает опасную гипогликемию, падение давление и кому
	Пищевые продукты, содержащие тирамин (сыр, шоколад, копченая колбаса, дорогие виды коньяка)	Развитие стойкой артериальной гипертензии («тираминовый» синдром, или «сырный эффект»). Это вызвано тем, что обычно поступивший с пищей тирамин метаболизируется моноаминоксидазой в стенке кишечника и в печени, но при угнетении этого фермента тирамин всасывается в кровь и вызывает высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний (оказывает симпатомиметическое действие)
Моклобемид	Симпатомиметики (эфедрин, амфетамин), адреномиметики	Резкое повышение артериального давления
	Продукты, содержащие тирамин, в том числе алкогольные напитки (пиво, вино)	Возможна гипертензивная реакция
Амитриптилин	Неизбирательные ингибиторы МАО	Несовместимость вследствие развития гипертермической реакции, судорог, гипертензивного криза с возможным смертельным исходом
Амитриптилин, мапротилин	Симпатомиметические средства	Усиление воздействия на сердечно-сосудистую систему симпатомиметических средств (риск развития тахикардии, аритмий, артериальной гипертензии)
	Средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетающего действия на ЦНС перечисленных препаратов
Мапротилин	Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, карбамазепин и др.)	Уменьшение антидепрессивного действия мапротилина вследствие снижения его концентрации в крови

Окончание таблицы

1	2	3
Пароксетин, флуоксетин	Неизбирательные ингибиторы МАО	Развитие «серотонинового синдрома» гипертермии, ригидности, судорог, спутанности сознания, раздражительности, чрезмерного возбуждения, делирия, комы
Тианептин	Ингибиторы МАО	Повышается риск развития резкого подъема артериального давления, гипертермии, судорог; возможен летальный исход

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Дозы и формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Ниаламид (Nialamidum)	Нуредал	Таблетки (драже) по 0,025 г	Препарат принимают по 0,05–0,075 г в сутки в 2 приема, утром и днем после еды. Во избежание развития «сырного эффекта» во время лечения ниаламидом необходимо исключить из рациона пищевые продукты, содержащие тирамин и другие сосудосуживающиеmonoамины, а именно: сыр, сливки, кофе, пиво, вино, копчености, маринад, шоколад, соевые бобы, дрожжевые экстракты. Во избежание нарушения ночного сна не рекомендуется принимать ниаламид в вечерние часы
Моклобемид (Moclobemidum)	Аурорикс	Таблетки по 0,15 и 0,3 г	Принимают внутрь после еды по 0,3–0,6 г в 2–3 приема. Осторожность при приеме следует соблюдать пациентам с тиреотоксикозом и феохромоцитомой, а также больным гипертонической болезнью из-за опасности развития гипертензивных реакций
Амитриптилин (Amitriptylinum)	Амизол, Триптизол	Таблетки по 0,025 г; 1% раствор в ампулах по 2 мл (20 мг)	Амитриптилин принимают внутрь после еды, начиная с 0,05–0,075 г, постепенно увеличивая дозу до получения желаемого антидепрессивного эффекта. Следует использовать продукты, богатые рибофлавином или вводить его в организм дополнительно в виде витаминных препаратов. Препарат нельзя принимать одновременно с необратимыми ингибиторами МАО или раньше 14 дней после прекращения их приема

Продолжение таблицы

1	2	3	4
Мапротилин (Maprotilinum)	Людиомил	Драже по 0,01, 0,025 и 0,05 г, 1,25% раствор в ампулах по 2 мл (25 мг)	Взрослым обычно назначается мапротилин по 0,025 г 1–3 раза в сутки или суточную дозу препарата принимают в один прием после еды, проглатывая таблетки целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. При необходимости дозу можно увеличивать. Не рекомендуется в период лечения препаратом вождение транспортных средств и употребление алкогольных напитков. При длительном применении мапротилина отмечены случаи возникновения кариеса. Отмена препарата производится постепенно. После терапии ингибиторами МАО следует сделать перерыв в 14 дней до начала терапии мапротилином и наоборот. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее; если до приема очередной дозы препарата совсем не осталось времени, не следует принимать ее вообще; не следует принимать двойных доз
Пароксетин (Paroxetinum)	Паксил	Таблетки по 0,02 и 0,03 г	Назначают однократно утром или вечером независимо от приема пищи. При лечении препаратом не допускается употребление алкоголя. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, работа которых требует повышенного внимания
Миртазапин (Mirtazapinum)	Ремерон	Таблетки по 0,015, 0,03, 0,045 г	Принимают внутрь перед едой по назначению врача. Препарат назначают с осторожностью больным с пониженной функцией печени и почек, сопутствующими психоневрологическими заболеваниями. Отмену препарата проводят постепенно. Нельзя применять одновременно с ингибиторами МАО и в течение 2 нед после их отмены. При появлении симптомов инфекционных заболеваний или изменений картины крови следует немедленно проконсультироваться с врачом
Тианептин (Tianeptinum)	Коаксил	Таблетки по 0,0125 г, покрытые оболочкой	Препарат назначают по 1 таблетке 3 раза в сутки за 30–40 мин до еды. Пациентам старше 70 лет, а также больным с почечной недостаточностью следует снизить дозу до 2 таблеток в

Окончание таблицы

1	2	3	4
			день. В случае, когда прекращают терапию ингибиторами МАО и переходят на лечение тианептином, следует сделать перерыв на 2 нед. Наоборот, при замене тианептина на ингибиторы МАО достаточно сделать перерыв на 24 ч. Отмена препарата производится постепенно. Во время лечения препаратом не рекомендуется заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания, быстрых психических и двигательных реакций. Пропущенная доза: см. Мапротилин

15.3. НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нормотимические средства – препараты, нормализующие настроение при мании (антиманиакальное действие) и применяемые для предупреждения развития маниакальной и депрессивной симптоматики при маниакально-депрессивном психозе.

Маниакально-депрессивный психоз – биполярное аффективное расстройство, характеризующееся чередованием фаз депрессии и мании со светлыми промежутками. Мания проявляется болезненно повышенным возбуждением, чрезмерной веселостью (патологической), чрезмерной физической активностью, ускорением движений и речи. Психическое расстройство, характеризующееся хронической нестабильностью настроения с частой сменой сниженного и повышенного настроения, неглубокое и выраженное не так резко, как при маниакально-депрессивном психозе, называется циклотимией.

Наиболее распространенными нормотимическими средствами являются соли лития и противоэпилептические средства – карбамазепин и валпроевая кислота.

Механизм действия солей лития до конца не выяснен. Считают, что ионы Li⁺ через быстрые натриевые каналы проникают в нейроны, накапливаются там и блокируют трансмембранный транспорт ионов натрия. В итоге нарушаются процессы деполяризации мембран нейронов. Кроме того, по некоторым данным литий влияет на обменmonoаминов в ЦНС, нарушает продукцию вторичных мессенджеров – диацилглицерола, инозитолтрифосфата, цАМФ.

Из солей лития наиболее часто используется лития карбонат. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Лечебный эффект развивается медленно – через 2–3 нед. Препарат в основном применяется с профилактической целью (для предупреждения маниакальной, а также депрессивной фаз) при маниакально-депрессивном психозе, назначается длительное время (годами). Характеризуется более избирательным действием в отношении маниакальной симптоматики, отсутствием выраженного седативного эффекта. В качестве побочных эффектов отмечаются тошнота, жажда, полиурия, трепет, мышечная слабость. Препарат обладает малой широтой терапевтического действия. Токсическое действие развивается при превышении терапевтической концентрации в 2–3 раза.

230 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

В этом случае возникают рвота, атаксия, судороги, возможна коматозная реакция. Так как лития карбонат в основном выводится почками, при нарушении их выделительной функции резко повышается риск развития токсических эффектов, вследствие чего лития карбонат противопоказан при патологии почек.

Пролонгированная форма лития карбоната, выпускаемая в виде таблеток с заданным высвобождением лития, называется **контроль**. Она отличается от лития карбоната низкой гигроскопичностью и слабым раздражающим действием на кишечник. Выпускается также отечественный препарат лития карбоната пролонгированного действия — **микалит**. Кроме лития карбоната, применяют также лития оксибутират (лития оксибат).

Карbamазепин и натрия валпроат применяют для профилактики маниакально-депрессивных состояний в сочетании с солями лития при их недостаточной эффективности.

15.4. АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Анксиолитические средства (транквилизаторы, от лат. *tranquillare* — спокойствие, покой) — лекарственные средства, устраниющие чувство страха, тревогу, внутреннюю эмоциональную напряженность. Изначально отчетливые транквилизирующие свойства были открыты у бензодиазепинов. Однако в последствии оказалось, что подобными свойствами обладают препараты, относящиеся к другим фармакологическим группам, например, нейролептикам, β-блокаторам и др. Это обстоятельство послужило причиной того, что всем препаратам, обладающим способностью устранять страх, тревогу, напряжение было дано название **анксиолитики** или анксиолитические средства (от лат. *anxius* — тревожный, находящийся в страхе, и *lysis* — растворение, устранение).

15.4.1. Производные бензодиазепина

Диазепам (Сибазон, Седуксен, Валиум, Реланиум), феназепам, хлордиазепоксид (Элениум), мадазепам (Мазепам, Рудотель).

Бензодиазепины оказывают анксиолитическое (транквилизирующее), седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действие.

Механизм анксиолитического действия бензодиазепинов связан с усилением ГАМК-ergicического торможения в центральной нервной системе (см. рис. 11.1).

Комплекс ГАМК_A-рецептор — Cl⁻-канал содержит модулирующий бензодиазепиновый рецепторный участок (бензодиазепиновый рецептор), стимуляция которого бензодиазепинами вызывает конформационные изменения ГАМК_A-рецептора, способствующие повышению его чувствительности к ГАМК, и через это — усилению влияния ГАМК на проницаемость мембран нейронов для ионов хлора (чаще открываются хлорные каналы). При этом больше ионов Cl⁻ поступает в клетку, в результате чего возникает гиперполяризация мембранных и тормозится нейрональная активность.

Противосудорожное действие бензодиазепинов связано с подавлением эпилептогенной активности, что также объясняют усилением тормозных ГАМК-ergicических процессов в ЦНС. Некоторые препараты этой группы применяются в качестве противоэпилептических средств (см. гл. 12 «Противоэпилептические средства»).

Механизм миорелаксирующего действия бензодиазепинов точно не установлен, однако считают, что в развитии этого эффекта играет важную роль угнетение

спинальных полисинаптических рефлексов и нарушение их супраспинальной регуляции (центральное миорелаксирующее действие).

Бензодиазепины в небольших дозах оказывают седативное, а при увеличении доз – снотворное действие, потенцируют угнетающее действие на ЦНС средств для наркоза, наркотических анальгетиков, алкоголя (см. гл. 11 «Снотворные средства», гл. 10 «Средства для наркоза»), в больших дозах могут вызвать антероградную амнезию.

Бензодиазепины применяют при невротических и неврозоподобных состояниях, которые сопровождаются страхом, тревогой, а также как седативные (успокаивающие) и снотворные средства при бессоннице. Бензодиазепины широко используются для премедикации перед хирургическими операциями и введения в наркоз, в качестве противоэpileптических средств и при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом.

Бензодиазепины вызывают эйфорию (приятное состояние, повышенное настроение, ощущение душевного комфорта) – такое изменение эмоционального статуса, которое некоторые пациенты стремятся получить вновь, злоупотребляя препаратами этой группы. При систематическом применении бензодиазепинов формируется лекарственная зависимость (см. гл. 11 «Снотворные средства»). Поэтому при неврозах и бессоннице бензодиазепины следует принимать не более 3–4 нед. Кроме того, применение бензодиазепинов вызывает привыкание, вследствие чего для достижения того же терапевтического эффекта дозу препарата приходится постоянно увеличивать.

После прекращения приема препарата может возникнуть синдром отмены. Этот феномен может отмечаться даже у пациентов, принимавших бензодиазепины в течение короткого периода времени. Тревога, депрессия, бессонница, тошнота, расстройство восприятия могут отмечаться на протяжении нескольких недель и даже месяцев после отмены бензодиазепинов. Для предупреждения синдрома отмены дозы препарата следует снижать постепенно.

Бензодиазепины хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта (являются липофильными соединениями), основное всасывание происходит из двенадцатиперстной кишки. Наиболее быстро всасывается диазepam. Бензодиазепины в основном подвергаются биотрансформации в печени. В большинстве случаев бензодиазепины подвергаются окислению, а затем конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Многие бензодиазепины метаболизируются в печени до активных метabolитов, которые имеют большую продолжительность анксиолитического действия, чем исходное вещество. Так, например, диазepam превращается в активный N-дезметилдиазepam, период полуэлиминации которого составляет от 40 до 200 ч. Бензодиазепины и их метаболиты в основном хорошо связываются с белками плазмы крови (на 70–90%) и, будучи липофильными соединениями, в значительных количествах депонируются в жировой ткани. Выводятся главным образом почками, в меньшей степени кишечником в основном в виде метаболитов и конъюгатов.

Бензодиазепины различают по продолжительности действия: препараты длительного действия ($t_{1/2}$ – 24–48 ч – диазепам, феназепам, хлордиазепоксид), средней ($t_{1/2}$ – 6–24 ч – алпразолам, оксазепам) и короткой продолжительности действия ($t_{1/2}$ менее 6 ч – мидазолам). Продолжительность действия длительно действующих препаратов (диазепама, хлордиазепоксида) связана с образованием активных метаболитов.

Диазепам и феназепам оказывают наиболее сильное анксиолитическое и снотворное действие, причем феназепам превосходит в этом отношении



Диазепам

диазepam. Хлордиазепоксид по сравнению с этими препаратами обладает менее выраженным анксиолитическим действием.

Медазепам является «дневным» транквилизатором (седативный и снотворный эффекты, а также миорелаксирующее действие выражены в минимальной степени).

Побочные эффекты при приеме бензодиазепинов проявляются в виде сонливости, головной боли, нарушении памяти, внимания, координации движений, особенно у пожилых людей. При употреблении бензодиазепинов не рекомендуется заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания (например, вождением автомобиля).

Бензодиазепины вызывают угнетение ЦНС у новорожденных, проникают в грудное молоко и вызывают седативный эффект. Следствием этого являются трудности с кормлением и потеря массы ребенком.

Специфическим конкурентным антагонистом бензодиазепинов является препарат флурамазенил (см. гл. 11 «Снотворные средства»).

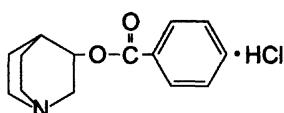
15.4.2. Производные азаспиродекандиона

Буспирон отличается от других анксиолитиков по механизму действия. Точной его приложения является серотонинергическая система мозга. Буспирон является частичным агонистом серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов. На бензодиазепиновые рецепторы препарат не влияет и вследствие этого не оказывает (в отличие от бензодиазепинов) стимулирующего эффекта на ГАМК-ergicическую систему. Препарат является анксиолитиком без седативной активности. Кроме того, он не обладает противосудорожной и миорелаксирующей активностью. Недостатком препарата является то обстоятельство, что его анксиолитический эффект проявляется только через 2 нед от начала приема. Препарат практически не вызывает лекарственную зависимость, развитие привыкания к препарату также выражено слабо.

15.4.3. Производные других химических групп

Бензоклидина гидрохлорид (Оксилидин), мебикар

Бензоклидин в отличие от других транквилизаторов не обладает центральными миорелаксирующими свойствами.



Бензоклидина гидрохлорид

Другой особенностью препарата является его способность умеренно блокировать ганглии и адренорецепторы и вызывать гипотензивное действие. Поэтому он может рассматриваться в качестве препарата выбора у больных гипертонической болезнью и с расстройствами мозгового кровообращения.

Особенностью м е б и к а р а является умеренная транквилизирующая активность; он не вызывает центрального миорелаксирующего действия и применяется как «дневной» транквилизатор.

Взаимодействие анксиолитиков с другими лекарственными средствами

Анксиолитики	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Бензодиазепины	Средства, угнетающие ЦНС	Потенцирование эффектов средств, угнетающих ЦНС
Бензоклидина гидрохлорид	Гипотензивные средства	Усиление действия гипотензивных средств

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Диазепам (Diazepamum)	Сибазон, Апаурин, Валиум-рош, Седуксен	Таблетки по 0,002, 0,005 и 0,01 г	Принимать внутрь по 2–10 мг по 3–4 раза в сутки. Пожилым лицам доза внутрь составляет 1,25 мг по 3 раза в сутки. Провизор должен предупредить пациента, что особую осторожность при употреблении бензодиазепинов следует соблюдать лицам, имеющим повышенную чувствительность к этой группе препаратов. Длительное (более 3–4 нед) использование бензодиазепинов может привести к развитию толерантности, а также вызвать лекарственную зависимость. Препараты снижают реакцию
Бензоклидина гидрохлорид (Benzoclidini hydrochloridum)	Оксилидин	Таблетки 0,02 и 0,05 г	Начальная доза – 20 мг 3–4 раза в сутки с постепенным увеличением до 60 мг (редко до 500 мг). Курс лечения 15–60 дней. Следует предупредить женщину, осуществляющую грудное вскармливание, что бензоклидин проникает в грудное молоко, поэтому в период приема препарата нельзя кормить ребенка грудью. Препарат замедляет реакцию

15.5. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Седативные средства усиливают процессы торможения в ЦНС, применяются, главным образом, при вегетососудистых дистониях и неврозах.

Согласно теории нервизма И.П. Павлова, нормальное течение психических процессов обусловлено равновесием между возбудительными и тормозными

234 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

процессами в ЦНС, а также их достаточной для адекватного реагирования на внешние раздражители лабильностью. При наличии чрезмерных внешних раздражений возможен срыв нервной деятельности, сопровождающийся преобладанием возбудительных процессов в ЦНС. В таких ситуациях показано назначение седативных препаратов. Механизм действия седативных средств заключается в усилении тормозных процессов в ЦНС и таким образом в приведении их в соответствие с патологически увеличенными возбудительными процессами. Среди седативных средств выделяют препараты брома и препараты растительного происхождения.

Препараты брома представлены солями брома: калия бромидом и натрия бромидом. Препараты обладают умеренным седативным действием, хорошо всасываются из ЖКТ и медленно выводятся из организма ($t_{1/2}$ равен 10–12 дням), в основном почками, но также кишечником, потовыми и молочными железами. Препараты брома применяют при неврастении и других неврозах, повышенной раздражительности.

Бромиды при длительном применении кумулируют в организме. Побочные эффекты бромидов, в особенности при длительном применении могут проявляться комплексом патологических реакций, называемых бромизмом. Проявлениями бромизма являются общая заторможенность, сонливость, нарушение памяти, кожные высыпания. Препарат может также оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки, вызывая понос, кашель, конъюнктивит. Для ускорения выведения бромидов из организма назначают большие количества натрия хлорида (до 10–20 г в сутки) и обильное питье.

Более безопасными в применении являются седативные средства растительного происхождения: препараты валерианы лекарственной, пиона, пустырника и др. Они обладают большим терапевтическим действием и практически не вызывают серьезных побочных эффектов.

Наиболее широко применяют препараты валерианы лекарственной: настой корневища с корнями валерианы, настойку валерианы, экстракт валерианы густой. Препараты валерианы оказывают выраженное седативное действие, усиливают действие снотворных средств, оказывают спазмолитическое действие. Применяют препараты валерианы при неврозах, спазмах гладких мышц внутренних органов.

В качестве седативных средств используют также комбинированные препараты, содержащие фенобарбитал. Наиболее часто применяют препарат валокордин, в состав которого входят фенобарбитал, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты, масло мяты перечной, масло хмеля, этиловый спирт. Валокордин оказывает седативное, умеренное сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. Корвалол близок по составу и аналогичен валокордину по действию. Кроме валокордина и корвалола применяются близкие по составу и действию комплексные препараты: валосердин, новопассит и др.

Сравнивать клиническую эффективность седативных средств довольно сложно в связи с тем, что на оценку препарата влияет не только состав, входящих в него компонентов, но и субъективная оценка пациентом ценности употребляемого препарата. Приверженность к валокордину может способствовать отрицанию больным терапевтической ценности аналогичного по составу препарата корвалола и, наоборот, если пациент привержен к приему последнего препарата, он субъективно ниже оценивает эффективность валокордина. У лиц с более слабым типом нервной системы эффект седативных средств проявляется более ярко и наоборот.

Взаимодействие седативных средств с другими лекарственными средствами

Седативные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Калия бромид, натрия бромил	Хлорид натрия	Усиление выведения ионов брома.
	Барбитураты	Усиление эффектов барбитуратов.

Основные препараты

Название	Формы выпуска	Информация для пациента
Натрия бромид (Natrii bromidum)	Таблетки по 0,5 г	Дозы для взрослых от 0,1 г до 1 г 3–4 раза в день. Дозы для детей зависят от возраста и подбираются врачом индивидуально. При приеме препарата необходимо регулярное опорожнение кишечника, полоскание рта, частый прием душа. Не рекомендуется прием препарата при применении глазной желтой ртутной мази. Пациент должен быть проинформирован о внешних признаках проявления симптомов хронической передозировки (бромизма). При появлении характерной кожной сыпи, насморка и т.п. необходимо обратиться за консультацией к врачу

15.6. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы оказывают стимулирующее влияние на функции головного мозга (преимущественно действуют на кору головного мозга), облегчают межнейронную передачу, что проявляется повышением психической и двигательной активности. При применении психостимуляторов повышается умственная работоспособность, концентрация внимания, увеличивается скорость рефлексов, физическая выносливость, снижается усталость, потребность во сне и пище. В высоких дозах препараты обладают аналептическим (пробуждающим) действием.

Выделяют следующие группы психостимуляторов, различающиеся по химической структуре и механизму действия.

Производные фенилалкиламина

Амфетамина сульфат (Фенамин)

Производные сиднонимина

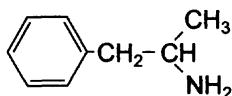
Мезокарб (Сиднокарб)

Производные метилксантина

Кофеин

15.6.1. Производные фенилалкиламина

Амфетамин представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающего изомеров (левовращающий изомер относительно неактивен). Механизм психостимулирующего действия амфетамина связывают с его способностью вызывать высвобождение норадреналина и дофамина из пресинаптических окончаний. Кроме того, амфетамин несколько уменьшает нейрональный захват норадреналина и дофамина и по некоторым данным обладает некоторой ингибирующей активностью в отношении МАО.



Амфетамин

Препарат вызывает эйфорию, повышает физическую и умственную работоспособность (однако точность выполнения работы, как правило, снижается), устраняет усталость, уменьшает аппетит (снижение чувства голода связано с влиянием на пищевой центр в гипоталамусе). В ряде случаев, особенно под действием высоких доз, могут наступать чувство тревоги, нервозность, физическое напряжение и ряд других эффектов. Результатом регулярного употребления амфетамина является сравнительно быстрое истощение энергетических ресурсов организма и развитие связанных с этим серьезных негативных процессов. Имеются отличия в реакции на амфетамин у детей и взрослых. У детей чаще проявляется седативное, а у взрослых — психостимулирующее действие.

Вегетативные эффекты препарата проявляются повышением артериального давления, тахикардией, повышением потребности миокарда в кислороде, что связано с повышением высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон в периферических синапсах и усилением в связи с этим стимулирующего действия на адренорецепторы сердца и сосудов.

Амфетамин легко всасывается при любом способе введения, частично метаболизируется в печени и элиминируется почками главным образом в неизмененном виде ($t_{1/2}$ составляет порядка 12 ч). Подкисление мочи значительно ускоряет элиминацию препарата. Этую особенность кинетики используют при проведении мероприятий по устранению передозировки или предупреждения появления опасных побочных явлений.

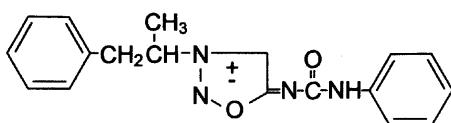
При передозировке препарата возникают возбуждение, бессонница, тахикардия, повышение артериального давления, возможны аритмии. Препарат кумулирует в организме, вызывает привыкание и лекарственную зависимость (психическую и физическую). При отмене препарата после его длительного применения возникает абстинентный синдром.

В настоящее время применение амфетамина ограничено. Возможными показаниями к применению амфетамина являются нарколепсия и другие состояния, сопровождающиеся сонливостью, вялостью, повышенной утомляемостью.

15.6.2. Производные сиднонимина

Препараты этой группы обладают достаточно выраженной, но по сравнению с амфетамином меньшей психостимулирующей активностью, одновременно они обладают и менее резким отрицательным влиянием на вегетативные функции организма, в частности, в меньшей степени повышают артериальное давление. Основным представителем этой группы препаратов в нашей стране является мезокарб.

М е з о к а р б вытесняет норадреналин из везикул в синаптическую щель и таким образом вызывает активацию норадренергических влияний в ЦНС. Перифе-



Мезокарб

рическое симпатомиметическое действие у мезокарба по сравнению с амфетамином выражено незначительно, вследствие чего он мало влияет на гемодинамику. Действие мезокарба развивается постепенно. Препарат оказывает мягкое психостимулирующее действие без начальной стадии эйфории и последующего истощения энергетических ресурсов организма. Лекарственная зависимость к препарату развивается медленнее, чем к производным фенилалкиламина.

Мезокарб применяют при общей слабости, астении, нарколепсии (патологической сонливости), некоторых субдепрессивных состояниях. Побочные эффекты: беспокойство, повышенная раздражительность (вследствие чего препарат не следует назначать на ночь), возможно некоторое повышение артериального давления, гипертермия, потеря аппетита, запоры, аллергические реакции.

15.6.3. Производные метилксантина

К метилксантинам относятся алкалоиды кофеин, теобромин, теофиллин. Наиболее сильное влияние на ЦНС оказывает кофеин.

Кофеин является алкалоидом, который содержится в листьях чая, семенах кофе, какао, орехах кола и в некоторых других растениях. Кофеин оказывает сложное влияние на содержание внутриклеточного кальция, аденоzinовые рецепторы и фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ.



Кофеин

Кофеин ингибирует фосфодиэстеразу цАМФ и таким образом повышает концентрацию цАМФ в тканях мозга, сердца и других органов. В последнее время выделяют механизм действия препаратов этой группы, связанный с блокадой аденоzinовых рецепторов.

В большей степени кофеин стимулирует кору головного мозга, с чем связывают его психостимулирующее действие. Психостимулирующее действие кофеина проявляется в том, что он повышает умственную и физическую работоспособность, снижает чувство усталости, уменьшает потребность во сне. Однако действие кофеина зависит от типа нервной деятельности (у некоторых людей кофеин усиливает процессы торможения, вызывает сонливость). Кофеин оказывает не только психостимулирующее, но и аналептическое действие. Аналептическое действие кофеина связано со стимулирующим влиянием на центры продолговатого мозга: дыхательный и сосудодвигательный (см. гл. 16 «Аналептические средства»).

Кофеин оказывает сложное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое зависит от соотношения его центральных и периферических эффектов, а именно он оказывает прямое стимулирующее влияние на миокард (периферическое действие), но, возбуждая центры блуждающего нерва, вызывает брадикардию (центральное действие). Результат при применении кофеина будет зависеть от преобладающего влияния (центрального или периферического). В больших дозах кофеин, как правило, вызывает тахикардию, увеличивает потребность миокарда в кислороде, может вызвать аритмии.

На тонус сосудов кофеин также оказывает неоднозначное действие. Стимуляция кофеином сосудодвигательного центра приводит к повышению сосудистого тонуса

238 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

(центральное действие), а непосредственное действие кофеина на гладкие мышцы сосудов вызывает их расслабление. При этом сосудорасширяющее действие кофеин оказывает не на все сосудистые области. Он расширяет коронарные сосуды и сосуды почек, но суживает сосуды других внутренних органов. Сосуды мозга под влиянием кофеина суживаются (в особенности если они были расширены), с этим связывают благоприятное действие кофеина при мигрени. Кофеин расслабляет гладкие мышцы других органов, в том числе бронхов. Кофеин несколько повышает диурез, вследствие угнетения реабсорбции электролитов в почечных канальцах.

При гипотензии кофеин повышает артериальное давление, способствуя его нормализации. Это действие кофеина связано с стимуляцией сосудодвигательного центра. Нормальное давление кофеин практически не изменяет или незначительно его повышает.

Препарат применяют как легкий психостимулятор для повышения работоспособности, устранения усталости, сонливости, при гипотензии. Назначают также при мигрени в составе комплексных препаратов в комбинации с алкалоидами спорыни (таблетки «Кофетамин»). Кроме того, кофеин вместе с анальгетиками входит в состав таблеток «Пиркофен», «Цитрамон», «Седалгин», «Колдрекс» и др., применяемых как болеутоляющие и жаропонижающие средства.

Кофеин выпускается также в виде кофеин-бензоата натрия в таблетках и растворах для парентерального введения. Кофеин-бензоат натрия в комбинации с анальгетиками входит в состав комплексных таблеток «Пенталгин».

Побочными эффектами кофеина могут быть бессонница, беспокойство, возбуждение, тошнота, рвота, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, аритмии). При длительном применении кофеина возможно медленное развитие привыкания и психической зависимости (теизм). Кофеин противопоказан при выраженной артериальной гипертензии, бессоннице, атеросклерозе, глаукоме.

Взаимодействие психостимуляторов с другими лекарственными средствами

Психостимуляторы	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Амфетамин	Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты	Комбинация приводит к избыточному выбросу катехоламинов, что может быть причиной серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (угроза гипертонического криза, инфаркта миокарда, и др.), инсульта
	Средства, угнетающие ЦНС	Антагонизм со средствами, угнетающими ЦНС
Кофеин	Ингибиторы МАО	Развитие опасных аритмий сердца или выраженной гипертензии в результате усиления симпатомиметических эффектов кофеина; при этом малые дозы кофеина могут приводить к незначительному увеличению артериального давления и тахикардии
	Пероральные противозачаточные средства	Снижение метаболизма кофеина в печени, что приводит к увеличению его концентрации в крови и усилию побочных эффектов

Основные препараты

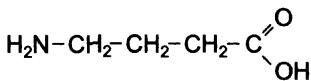
Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Амфетамин (Amphetamine)	Фенамин	Таблетки по 0,01 г	Высшая разовая доза внутрь – 0,01 г; суточная – 0,02 г. В связи с наличием у амфетамина ряда серьезных побочных эффектов и возможностью развития лекарственной зависимости его следует применять только по назначению врача и под тщательным врачебным контролем. Во избежание бессонницы амфетамин следует назначать в первую половину дня. При появлении болей в сердце, головной боли и других побочных реакциях следует обратиться за консультацией к врачу
Кофеин-бензоат натрия (Coffeine-natrii benzoas)		Таблетки по 0,075 г, 0,1 и 0,2 г; 10 % и 20 % растворы в ампулах по 1 и 2 мл и в шприц-тюбиках по 1 мл	Препарат применяют внутрь в таблетках по 0,1–0,2 г 2–3 раза в день за 30–40 мин до еды. Не следует принимать препарат непосредственно перед сном. При курении ускоряется метаболизм кофеина и снижается его концентрация в крови. Не рекомендуется запивать препарат молоком, так как кофеин на 30% связывается с белками молока
Мезокарб (Mesocarbum)	Сиднокарб	Таблетки по 0,005 г, 0,01 г и 0,025 г	Мезокарб назначают внутрь по 0,005 г 1–2 раза в день за 30–40 мин до еды. Во избежание нарушения ночного сна не следует принимать препарат в вечерние часы. Учитывая возможность возникновения лекарственной зависимости, препарат следует принимать только по назначению врача и не слишком длительно

15.7. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

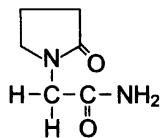
Термин ноотропные средства происходит от двух греческих слов *noos* – ум, разум, мышление и *tropos* – стремление. Таким образом, в названии отражена направленность действия препаратов этой группы на высшие интегративные функции головного мозга: интеллектуальные и мнестические функции.

Ноотропные средства составляют особую группу нейропсихотропных препаратов, специфический эффект которых определяется способностью улучшать процессы памяти и обучения, когнитивные функции, нарушенные при различных заболеваниях и агрессивных воздействиях.

Целый ряд ноотропных средств по химической структуре имеет сходство с ГАМК.



ГАМК



Пирацетам

Пирацетам (Ноотропил), производное пирролидона, является циклическим производным ГАМК. Ноотропное действие препарата связано в первую очередь с улучшением метаболических процессов в нервной клетке. Препарат повышает синтез фосфолипидов и белка, активирует аденилатциклазу, повышает уровень АТФ, усиливает утилизацию глюкозы в мозге, увеличивает микроциркуляцию, не вызывая при этом сосудорасширяющего действия. Пирацетам проявляет антигипоксические свойства, оказывает умеренное противосудорожное действие.

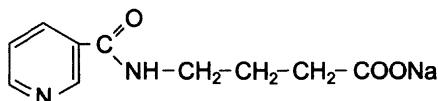
С пирролидоновым кольцом связывают способность препарата стимулировать рецепторы, которые взаимодействуют с некоторыми нейропептидами (вазопрессин, субстанция Р, АКТГ). Вероятно, что улучшение мнестических функций ноотропила связано с активацией АМРА-рецепторов.

Препарат хорошо всасывается в кишечнике (биодоступность составляет порядка 95%), не связывается с белками плазмы крови. В отличие от ГАМК пирацетам достаточно хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер, а также другие гистогематические барьеры, в том числе через плацентарный. Он избирательно накапливается в тканях коры головного мозга. Выводится преимущественно в неизмененном виде почками. При почечной недостаточности дозу препарата следует корректировать в сторону уменьшения. Действие препарата развивается постепенно, поэтому он вводится внутрь или парентерально длительно от 1 до 6 мес.

Пирацетам применяется при деменции (слабоумии), развивающейся вследствие нарушения мозгового кровообращения и дегенеративных поражений головного мозга (при атеросклерозе сосудов мозга, в постинсультный период, при травмах черепа и т.п.) и других заболеваниях, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, в педиатрии при умственной отсталости у детей, а также при хроническом алкоголизме для снятия абstinентного синдрома и в комплексной терапии эпилепсии. Препарат обычно хорошо переносится. Из побочных эффектов можно отметить возникновение головной боли, тошноты, нервозности, раздражительности, расстройства сна, расстройства функции ЖКТ (диарея, рвота, тошнота).

Существуют комбинированные препараты ноотропных средств с витаминами.

Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) представляет собой молекулу ГАМК, соединенную с никотиновой кислотой.



Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота

Введение никотиновой кислоты в комплекс позволяет получить вазодилатирующий эффект, улучшить мозговое кровообращение и доставку ГАМК в мозг. Кроме того, известно, что никотиновая кислота обладает гиполипидемическим действием, что может оказывать положительное действие при атеросклерозе сосудов мозга. Препарат следует назначать с осторожностью больным с повышен-

ной чувствительностью к никотиновой кислоте. Среди побочных эффектов отмечаются аллергические реакции, тошнота, головная боль, возбуждение, раздражительность.

Благоприятное влияние на метаболические процессы в тканях мозга оказывают гопантеновая кислота (Пантогам) и пиритинол (Пиридитол, Энцифабол). Эти препараты обладают антигипоксическим действием, имеют большую широту терапевтического действия. Пиритинол представляет собой остатки двух молекул витамина В₆, соединенные между собой дисульфидным мостиком, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с гиперчувствительностью к витамину В₆.

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Пирацетам (Piracetatum)	Ноотропил, Церебрил, Пирамем	Таблетки по 0,2, 0,8 и 1,2 г; капсулы по 0,4 г; 20% растворы в ампулах по 5 и 15 мл	Препарат назначают взрослым по 0,4 г 3 раза в сутки за 30–40 мин до еды. При необходимости дозу увеличивают. Курс лечения продолжается от 2–3 нед до 2–6 мес. При лечении препаратом рекомендуется исключить из рациона сладости. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее; в дальнейшем следует принимать препарат в обычном режиме

Глава 16.

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аналептические средства (аналептики) – группа лекарственных средств, которые оказывают оживляющее (аналептическое) действие благодаря стимуляции жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудов двигателного).

Препараты, оказывающие аналептическое действие, имеют различную тропность к отдельным структурам ЦНС. Такие вещества, как никетамид (кордиамин), бемегрид, камфора оказывают преимущественное влияние на центры продолговатого мозга и используются в качестве аналептиков. Кофеин также стимулирует центры продолговатого мозга и оказывает аналептическое действие, но у него преобладает влияние на кору головного мозга (психостимулирующий эффект). Кофеин используется как психостимулирующее средство и как аналептик. Стрихнин (алкалоид из семян чилибухи *Strychnos nux vomica*) оказывает преимущественное действие на спинной мозг, но стимулирует также дыхательный и сосудов двигательный центры. Стрихнин в настоящее время имеет ограниченное применение.

Аналептики стимулируют дыхательный и сосудов двигательный центры за счет понижения порога возбудимости этих центров, вследствие чего повышается их чувствительность к гуморальным и нервным раздражителям. Этот эффект особенно ярко проявляется на фоне угнетения этих центров, например, при отрав-

242 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

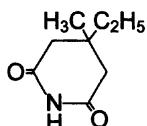
лении снотворными наркотического типа действия, этиловым спиртом и другими средствами, угнетающими ЦНС, при асфиксии новорожденных и др.

Кроме того, аналептики проявляют функциональный антагонизм к веществам наркотического типа действия и могут способствовать выведению больных из состояния наркоза в послеоперационном периоде. Однако этот эффект аналептики оказывают в достаточно больших дозах, которые могут вызвать судороги (токсическое действие). Аналептики в основном имеют малую широту терапевтического действия. Увеличение их дозы приводит к генерализации процессов возбуждения в ЦНС, повышению рефлекторной возбудимости. При передозировке препаратов наиболее опасным осложнением является развитие судорог.

При этом препараты, действующие преимущественно на головной мозг (бемегрид, камфора), вызывают клонические судороги, а вещества, преимущественно действующие на спинной мозг (стрихнин) – тетанические судороги. По этой причине аналептики иногда называют судорожными ядами. В высоких дозах вещества, действующие преимущественно на головной мозг, могут вызывать тонико-клонические судороги.

Различаются аналептики по механизму действия. Некоторые препараты (бемегрид, камфора) непосредственно стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры. Они относятся к препаратам прямого действия. Ряд аналептиков реализует свое действие рефлекторно. Аналептики рефлекторного действия цититон (0,15% раствор цитизина) и лобелин возбуждают Н-холинорецепторы синусоидальной зоны, от этих рецепторов импульсы по афферентным путям поступают в продолговатый мозг и стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры. Эти препараты неэффективны при угнетении рефлекторной возбудимости дыхательного центра средствами для наркоза, снотворными наркотического типа действия (например, барбитуратами). Лобелин и цитизин могут стимулировать дыхание при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом. Препараты вводят внутривенно. Смешанное действие (прямое и рефлекторное) оказывает никетамид.

Бемегрид (Агипнон, Этимид) относится к группе препаратов прямого действия, поскольку непосредственно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Препарат применяется при легких отравлениях барбитуратами и некоторыми другими средствами для наркоза и снотворными наркотического типа действия. При тяжелых отравлениях барбитуратами bemegrid противопоказан.



Бемегрид

Побочные эффекты проявляются тошнотой, рвотой, судорогами и мышечными подергиваниями. Препарат противопоказан при психомоторном возбуждении. Выпускают в виде 0,5 % раствора в ампулах по 10 мл.

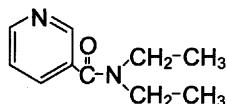
Сульфокамфакин представляет собой комплексное соединение, состоящее из сульфокамфорной кислоты и новокаина. Препарат по действию аналогичен камфоре, но в отличие от нее растворяется в воде и быстро всасывается при подкожном и внутримышечном введении (при этом не вызывает образования инфильтратов). Препарат применяют при угнетении дыхательного и сосудодвигательного центров (при инфекционных заболеваниях, кардиогенном шоке).

Препарат оказывает положительное влияние на вентиляцию легких, улучшает легочный кровоток и функцию миокарда.

Кофеин непосредственно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Может использоваться в качестве аналептического средства (как правило в высоких дозах) или психостимулятора (см. раздел 15.6 «Психостимуляторы»).

Кофеин-бензоат натрия по фармакологическим свойствам и показаниям аналогичен кофеину. Отличается от кофеина лучшей растворимостью в воде и более быстрым выведением из организма.

Никетамид (Кордиамин, Кардиамид) – 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты, относится к аналептикам смешанного типа действия (прямого и рефлекторного одновременно). С одной стороны, никетамид оказывает аналептическое действие, непосредственно возбуждая дыхательный и сосудодвигательный центры, особенно при их сниженном тонусе. С другой стороны, его аналептическое действие дополняется рефлекторным – с хеморецепторов каротидных клубочков.



Никетамид

Показаниями для применения препарата являются нарушения кровообращения, понижение сосудистого тонуса и ослабление дыхания у больных с инфекционными заболеваниями, коллапс и асфиксия (в том числе асфиксия новорожденных), шоковые состояния. Никетамид применяют внутрь (в каплях) или парентерально, внутрь принимают по 15–40 капель на прием 2–3 раза в день за 30–40 мин до еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ и из мест парентерального введения, вызывает болезненность в месте инъекции. В качестве побочных эффектов отмечают мышечные подергивания, тревожность, рвоту, аритмии. При передозировке препарата возникают тонико-клонические судороги. Противопоказан при предрасположенности к судорожным реакциям, эпилепсии.

Стрихнин нитрат в первую очередь действует на спинной мозг. Механизм его действия связан с угнетением тормозных процессов. Стрихнин ослабляет тормозное действие нейромедиатора глицина на передачу возбуждения в спинном мозге, по-видимому, вследствие блокады глициновых рецепторов. Устраняя постсинаптическое торможение, стрихнин оказывает таким образом стимулирующий эффект на спинной мозг. Препарат повышает рефлекторную возбудимость, в результате чего рефлекторные реакции становятся более генерализованными. Это приводит к тому, что при введении достаточно больших доз стрихнина различные раздражители вызывают появление болезненных тетанических судорог. Так как препарат имеет небольшую широту терапевтического действия его применение ограничено.

Препарат оказывает тонизирующее действие при понижении процессов обмена, быстрой утомляемости, гипотонии, некоторых функциональных нарушениях зрительного аппарата (в терапевтических дозах стрихнин оказывает стимулирующее действие на органы чувств, обостряет зрение, слух, тактильную чувствительность), парезах и параличах. Препарат способен к кумуляции. Побочные эффекты: тошнота, рвота, судороги, мышечные подергивания. Ослабление действия другого тормозного нейромедиатора ГАМК является механизмом действия пикротоксина. Пикротоксин блокирует хлорные каналы, связанные с ГАМК-

244 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

рецептором и таким образом препятствует гиперполяризации мембранны и устраняет тормозные эффекты ГАМК в ЦНС.

Избирательность действия аналептиков на различных уровнях ЦНС была использована при разработке аналептической смеси (А.Н. Кудрин). В состав этой смеси входят: кофеин, который преимущественно стимулирует кору головного мозга; пикротоксин, стимулирующий промежуточный мозг; коразол, обладающий аналептическим действием на продолговатый мозг, а также стрихнин, облегчающий передачу импульсов в спинном мозге. Препарат более эффективен, чем любой из входящих в него компонентов за счет эффекта суммирования действия этих компонентов на разных уровнях организации ЦНС.

Взаимодействие аналептиков с другими лекарственными средствами

Аналептики	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Никетамид	Препараты, понижающие судорожный порог	Одновременное применение препарата с лекарственными средствами, понижающими судорожный порог, может привести к развитию судорожной реакции

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава 17.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В этой главе рассматриваются следующие группы средств:

- стимуляторы дыхания;
- противокашлевые средства;
- отхаркивающие средства;
- средства, применяемые при бронхиальной астме.

17.1. СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

Стимуляторы дыхания – группа средств, применяемых при угнетении дыхания. По механизму действия стимуляторы дыхания можно разделить на три группы:

- 1) центрального действия: бемегрид, кофеин (см. гл. 16 «Аналептические средства»);
- 2) рефлекторного действия:lobелин, цитизин (см. стр. 106);
- 3) смешанного типа действия: никетамид (кордиамин), углекислота (см. гл. 16 «Аналептические средства»).

Стимуляторы дыхания центрального и смешанного типа действия непосредственно стимулируют дыхательный центр. Препараты смешанного типа действия, кроме того, оказывают стимулирующее влияние на хеморецепторы каротидных клубочков. Эти препараты (никетамид, бемегрид, кофеин) уменьшают угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств, средств для наркоза, поэтому их применяют при легких степенях отравления снотворными средствами.

ми наркотического действия, для ускорения выведения из наркоза в послеоперационном периоде. Вводят внутривенно или внутримышечно. При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими дыхательный центр, аналгетики противопоказаны, так как в этом случае не происходит восстановления дыхания, но в то же время повышается потребность тканей мозга в кислороде (усиливается гипоксия тканей мозга).

В качестве стимулятора дыхания ингаляционно применяют карбоген (смесь 5–7% CO₂ и 93–95% кислорода). Стимулирующее действие карбогена на дыхание развивается в течение 5–6 мин.

Стимуляторы дыхания рефлекторного действия (лобелина гидрохлорид, цититон) возбуждают Н-холинорецепторы каротидных клубочков, усиливают афферентную импульсацию, поступающую в продолговатый мозг к дыхательному центру и повышают его активность. Эти препараты неэффективны при нарушении рефлекторной возбудимости дыхательного центра, т.е. при угнетении дыхания снотворными средствами, средствами для наркоза. Применяют их при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом (вводят внутривенно).

Стимуляторы дыхания применяют нечасто. При гипоксических состояниях обычно используют вспомогательную или искусственную вентиляцию легких. При отравлении опиоидными (наркотическими) анальгетиками или бензодиазепинами более целесообразным представляется не стимуляция дыхания аналгетиками, а устранение угнетающего действия препаратов на дыхательный центр их специфическими антагонистами (налоксон и налтрексон при отравлении опиоидными анальгетиками, флумазенил – при отравлении бензодиазепинами).

17.2. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Кашель – это рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей, бронхов. Афферентная часть рефлекторной дуги кашлевого рефлекса представлена специфическими рецепторами слизистой гортани и бронхов. Центр кашлевого рефлекса расположен в продолговатом мозге, а эфферентная часть составляет дыхательные мышцы. Кашель является защитным механизмом, который способствует удалению из дыхательных путей избыточного секрета бронхиальных желез, а также инородных тел.

В некоторых случаях кашель бывает не продуктивным или не выполняет защитных функций, но изнуряет больного, нарушая его отдых и сон. В таких случаях используются противокашлевые средства, уменьшающие интенсивность и частоту кашля.

Противокашлевые средства подразделяются на две группы:

- средства центрального действия;
- средства периферического действия.

К *противокашлевым средствам центрального действия* относят вещества из группы наркотических анальгетиков, которые выраженно угнетают активность нейронов кашлевого центра: кодеин и этилморфина гидрохлорид (см. гл. 14 «Аналгезирующие средства»). Не отмечено прямой корреляции между способностью препаратов угнетать дыхание и кашлевой центр. Вместе с тем, препараты этой группы вызывают развитие эйфории и лекарственной зависимости, в связи с чем их отпуск регламентирован.

Кодеин – алкалоид опия, по структуре является метилморфином, обладает выраженным противокашлевым действием, обусловленным прямым угнетением

246 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

нейронов кашлевого центра. Слабое анальгетическое действие кодеина связывают с его превращением в морфин.

Кодеин выпускается в виде основания и в виде кодеина фосфата. Кодеин применяется также в составе комбинированных препаратов: входит в состав микстуры Бехтерева (настой травы горицвета, натрия бромид и кодеин), таблеток «Кодтерпин» (кодеин и отхаркивающие средства натрия гидрокарбонат и терпин-гидрат), «Кодтермопсис» и др. В терапевтических дозах кодеин практически не угнетает дыхательный центр, или это действие мало выражено. При систематическом применении препарат может вызвать констipation. При длительном использовании кодеина развивается привыкание и лекарственная зависимость.

Этилморфин гидрохлорид (Дионин) получают полусинтетическим путем из морфина. Этилморфин действует подобно кодеину, оказывает выраженное угнетающее влияние на кашлевой центр. Препараты применяют внутрь для успокоения мучительного (непродуктивного) кашля при заболеваниях легких, бронхитах, трахеитах.

В настоящее время получены противокашлевые препараты центрального наркотического действия (не активирующие опиоидную систему и не вызывающие лекарственной зависимости): глауцина гидрохлорид (Глаувент) и окседадина цитрат (Тусупрекс).

Глауцин — препарат растительного происхождения, избирательно угнетает активность нейронов кашлевого центра. Не угнетает дыхательный центр. Не вызывает привыкание, лекарственную зависимость и констipation, характерные для препаратов наркотического типа действия.

Окседадин (Тусупрекс) получен синтетическим путем. По свойствам близок глауцину. Эти препараты применяются по тем же показаниям, что кодеин и этилморфин.

К противокашлевым средствам периферического действия относится преноксадазин (Либексин), который, оказывая местноанестезирующее действие, уменьшает чувствительность рецепторов слизистой дыхательных путей (действует на периферическое звено кашлевого рефлекса). Препарат практически не оказывает влияния на ЦНС.

17.3. ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА. СУРФАКТАНТЫ

Отхаркивающие средства способствуют удалению из дыхательных путей мокроты (слизи, секретируемой бронхиальными железами). Назначают эти препараты при кашле с вязкой и трудноотделяемой мокротой.

Отхаркивающие средства можно разделить на две основные группы:

- **средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез:**
 - а) рефлекторного действия;
 - б) прямого действия;
- **муколитические средства.**

17.3.1. Средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез

- а) *отхаркивающие средства рефлекторного действия*

Препараты этой группы при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно повышают активность мерцательного эпителия дыхательных путей, стимулируют

перистальтические сокращения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты, что также облегчает ее отделение.

Некоторые препараты рефлекторного действия частично оказывают также прямое действие – содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты. Другие препараты (трава термопсиса, ликорин) в больших дозах рефлекторно стимулируют рвотный центр и вызывают рвоту.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в основном применяют препараты лекарственных растений: настои и экстракты травы термопсиса, отвар корня истода, препараты корня солодки, алтеяного корня, плодов аниса, пертуссина и др., а также натрия бензоат, терпингидрат.

Трава термопсиса ланцетного (*Herba Thermopsis lanceolata*) содержит алкалоиды (цитизин, метилцитизин, пахикарпин, анагирин, термопсин, термопсидин), сапонины, эфирное масло и другие вещества. Содержащиеся в растении вещества оказывают отхаркивающее, а в больших дозах – рвотное действие.

Применяют в виде настоев, сухого экстракта, в составе порошков, таблеток и микстуры от кашля. Препараты термопсиса в качестве отхаркивающих средств являются заменителями препаратов ипекакуаны. Назначают взрослым и детям.

Таблетки от кашля (*tabuletiae contra tussim*) содержат 0,01 г травы термопсиса в мелком порошке и 0,25 г натрия гидрокарбоната. Назначают по 1 таблетке 3 раза в день. Экстракт термопсиса сухой (*extractum Thermopsis siccum*) представляет собой смесь экстракта термопсиса сухого и молочного сахара; 1 г препарата по содержанию алкалоидов соответствует 1 г травы термопсиса, в состав которой входит 1% алкалоидов. Сухая микстура от кашля для взрослых (*mixtura sicca contra tussim pro adultis*) состоит из смеси сухих экстрактов травы термопсиса и корней солодки, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата и аммония хлорида, с добавлением масла анисового и сахара. Применяют в виде водного раствора.

Корни алтея (*Radices Althaeae*) применяют в виде порошка, настоя, экстракта и сиропа как отхаркивающее и противовоспалительное средство при заболеваниях дыхательных путей. Входит в состав грудных сборов (*species pectoralis*), из которых готовят настои, и в состав сухой микстуры от кашля для детей (*mixtura sicca contra tussim pro infantibus*). Таблетки Мукалтин содержат смесь полисахаридов из травы алтея лекарственного. Применяют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей (при бронхите, пневмонии, бронхэкстазии и др.).

Корни солодки (*Radices Glycyrrhizae*), широко известный синоним – лакричный корень (*Radix Liquiritiae*) – содержит ликуразид, глицирризиновую кислоту (не менее 6%), флавоноиды, слизистые вещества и др. Глицирризиновая кислота является тритерпеноидным гликозидом и обладает противовоспалительными свойствами. Ликвидитозид (флавоновый гликозид) и 2,4,4-триоксихалкон оказывают спазмолитическое действие.

Корни солодки входят в состав грудных сборов и сухой микстуры от кашля для детей (смесь сухих экстрактов корней солодки и алтея, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата, масла анисового и других компонентов). Экстракт солодкового корня густой (*extractum Glycyrrhizae spissum*) входит в состав грудного эликсира. Препараты из корня солодки применяют в качестве отхаркивающих средств, кроме того, они оказывают умеренное противовоспалительное действие. Препарат Глицирам (монозамещенная аммониевая соль глицирризиновой кислоты,

248 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

выделенной из корней солодки) оказывает противовоспалительное действие и некоторый отхаркивающий эффект.

Корни истода (*Radices Polygalae*) содержат сапонины, применяют в виде отвара в качестве отхаркивающего средства.

Комбинированный препарат Пертуссин (*Pertussinum*) состоит из 12 частей экстракта чабреца или экстракта тмина, 1 части калия бромида, 82 частей сиропа сахарного, 5 частей 80% спирта. Принимают как отхаркивающее и смягчающее кашель средство при бронхите и других заболеваниях дыхательных путей. Назначают также детям при коклюше.

Терпингидрат (*Terpinum hydratum*) представляет собой *пара*-ментандиол-1,8-гидрат. Назначают внутрь как отхаркивающее средство при хроническом бронхите. Терпингидрат не следует назначать при гиперацидных состояниях желудка и двенадцатiperстной кишки.

Натрия бензоат в качестве отхаркивающего средства входит в состав порошков и микстур.

б) отхаркивающие средства прямого действия

К ним относят натрия йодид, калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат.

Препараты прямого действия при приеме внутрь выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируют секрецию бронхиальных желез и вызывают разжижение (гидратацию) мокроты; уменьшают ее вязкость, они также несколько повышают двигательную активность мерцательного эпителия дыхательных путей. Калия йодид и натрия гидрокарбонат назначают внутрь и ингаляционно.

17.3.2. Муколитические средства

К муколитическим средствам относят лекарственные препараты, которые непосредственно действуют на мокроту, разжижают и облегчают удаление вязких секретов и экссудатов при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. В настоящее время в качестве муколитических средств в основном применяют ацетилцистеин (АЦЦ, Мукосольвин, Мукобене), карбоцистеин (Мукодин, Мукосол), бромгексин (Солвин, Бизолвон), амброксол (Амбробене, Амброгексал, Лазолван).

Ацетилцистеин – эффективный муколитический препарат, является производным аминокислоты цистеина, от которой отличается тем, что один водород аминогруппы замещен остатком уксусной кислоты (*N*-ацетил-*L*-цистеин). Ацетилцистеин благодаря наличию в его молекуле свободных сульфидильных групп способствует разрыву дисульфидных связей протеогликанов, вызывая таким образом их деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Разжижая мокроту и увеличивая ее объем, ацетилцистеин облегчает ее отделение.

Ацетилцистеин применяют при воспалительных заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты (хронические бронхиты и трахеобронхиты, пневмония и др.).

Выпускаются препараты ацетилцистеина в виде шипучих таблеток и гранул для приготовления раствора для приема внутрь. Биодоступность ацетилцистеина при приеме внутрь составляет порядка 10% (вследствие интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень). Применяют ацетилцистеин также в виде ингаляций и внутритрахеально (в виде медленной инстилляции). Выпускаются

препараты ацетилцистеина для парентерального введения (вводят внутримышечно, внутривенно).

Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможна тошнота, рвота, шум в ушах, крапивница. Осторожность следует соблюдать при применении препарата у больных бронхиальной астмой (при внутривенном введении возможен бронхоспазм). Ацетилцистеин противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, склонности к легочным кровотечениям, заболеваниях печени, почек, дисфункции надпочечников, при беременности, лактации.

Смешивание растворов ацетилцистеина с растворами антибиотиков и протеолитических ферментов нежелательно во избежание инактивации препарата. Не совместим с некоторыми материалами (железо, медь, резина), при контакте с которыми образует сульфиды с характерным запахом. Препарат уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, усиливает эффект нитроглицерина (интервал между приемами должен быть не менее 2 ч).

Карбоцистеин по структуре и действию сходен с ацетилцистеином (представляет собой S-карбоксиметилцистеин). Карбоцистеин применяют по тем же показаниям, что и ацетилцистеин, назначают внутрь.

Бромгексин оказывает муколитическое (вызывает деполимеризацию мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты) и отхаркивающее действие. Полагают, что одной из особенностей действия бромгексина является его способность стимулировать образование эндогенного сурфактана — поверхностно-активного вещества, который синтезируется в альвеолярных клетках и в виде тонкого слоя выстилает внутреннюю поверхность легких. Легочный сурфактант обладает защитными свойствами в отношении альвеолярных клеток, а также регулирует реологические свойства бронхолегочного секрета и облегчает отделение мокроты. Нарушение биосинтеза сурфактанта наблюдается при различных бронхолегочных заболеваниях.

Применяют бромгексин при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся затруднением отделения вязкой мокроты: бронхитах и трахеобронхитах, в том числе осложненных бронхоэктазами, пневмонии, бронхиальной астме. Назначают внутрь в таблетках или растворах, в тяжелых случаях внутривенно.

Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции (кожная сыпь, ринит и др.). При длительном приеме возможны диспептические расстройства.

Амброксол по химическому строению, фармакологическим свойствам и механизму действия существенно не отличается от бромгексина: оказывает муколитическое и отхаркивающее действие, стимулирует образование легочного сурфактанта. Показания к применению в основном такие же, как для бромгексина. Препарат применяют при острым и хроническом бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни. Имеются указания, что амброксол может быть использован для стимуляции образования сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных и новорожденных детей.

В качестве муколитических средств иногда используют ферментные препараты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеазу, дезоксирибонуклеазу и др.). Протеолитические ферменты разрывают пептидные связи в белковых молекулах. Рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза вызывают деполимеризацию молекул РНК и ДНК. Выпускается рекомбинантный препарат α -дезоксирибонуклеазы (α -ДНКазы) — Пульмозим. Ферментные препараты применяют ингаляционно.

250 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Для облегчения разжижения и отделения мокроты рекомендуется при применении отхаркивающих препаратов назначать обильное теплое питье.

Все отхаркивающие препараты обычно назначают в комплексной терапии. При необходимости их применяют вместе с бронхолитическими, антибактериальными препаратами и др.

17.3.3. Сурфактанты

Это лекарственные средства, являющиеся поверхностно-активными веществами, замещающие (временно) природный сурфактант при нарушениях его образования. Сурфактанты применяются при лечении респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (недоношенных) детей. Препаратами сурфактана являются курсурф, экзосурф.

Курсурф – сурфактант, содержащий фосфолипидные фракции (фосфатидилхолин) и низкомолекулярные гидрофобные протеины (1%), выделенные из легких свиней. Применяют при респираторном дистресс-синдроме, связанном с дефицитом сурфактана у новорожденных (недоношенных) детей (с массой тела не менее 700 г). Применение препарата рассчитано на восстановление адекватного дыхания; допускается только в клинических условиях (учитывая необходимость искусственной вентиляции легких и мониторирования).

Эксосурф – препарата, действующим веществом которого является кольфосцерил пальмитат (1,2-дипальмитоил-*зи*-глицеро-3-фосфохолин). Эксосурф обладает свойствами сурфактана и облегчает растяжимость легких. Применяется, подобно курсурфу, при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных. Вводят в виде раствора в дозе 5 мл/кг через эндотрахеальную трубку. При необходимости повторяют введение в той же дозе через 12 ч.

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Ацетилцистеин (Acetylcysteine)	АЦЦ АЦЦ 100 АЦЦ 200 АЦЦ-лонг АЦЦ инъекционный Ацетилцистеин	Гранулы для приготовления горячего напитка (пакетики по 0,2 и 0,6 г) Таблетки шипучие по 0,1 и 0,2 г Таблетки шипучие по 0,6 г Ампулы по 3 мл (0,3 г) 20% раствор для ингаляций в ампулах по 5 или 10 мл; 10% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл	Взрослым назначают внутрь по 0,2 г 2–3 раза в день. Ингалируют препарат 2–4 раза в день; продолжительность ингаляции – 15–20 мин. Детям до 14 лет назначают препарат с более низким содержанием действующего вещества, грудным детям – только по жизненным показаниям. Муколитический эффект препарата усиливается при одновременном приеме жидкости
Бромгексин (Bromhexinum)	Бизолвон Бромгексин 8 Берлин-Хеми	Раствор для приема внутрь и ингаляций; 2 мг/мл – 100 мл Таблетки по 0,008 г Драже по 0,008 г	Обычно взрослым назначают 2 таблетки (0,016 г) 3–4 раза в день. Бромгексин принимают внутрь независимо от приема пищи и запивают большим количеством воды

17.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание инфекционно-аллергической природы, протекающее с приступами бронхоспазма. Хронический воспалительный процесс приводит к повреждению эпителия дыхательных путей и развитию гиперреактивности (повышенной чувствительности) бронхов к разнообразным стимулам, среди которых могут быть распространенные в окружающей среде аллергены (в том числе, аллергены пыльцы растений, домашней пыли, пищевые аллергены и т.д.), химические вещества, инфекционные агенты, вдыхаемый холодный воздух и др. В результате при воздействии этих стимулов возникает спазм бронхов, который проявляется в виде характерных приступов удушья (экспираторная одышка).

В развитии заболевания значительную роль играют аллергический и аутоиммунный процессы. Аллергический компонент бронхиальной астмы развивается по механизму реакции гиперчувствительности немедленного типа. При попадании в организм антиген поглощается макрофагом и это вызывает ряд последовательных реакций, которые приводят к активации пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в том числе иммуноглобулины класса Е (IgE). Антитела циркулируют в системном кровотоке и при повторном попадании в организм того же антигена, связывают его и выводят из организма. Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов регулируется биологически активными веществами, называемыми интерлейкинами. Интерлейкины вырабатываются сенсибилизированными макрофагами и регуляторными Т-лимфоцитами, так называемыми Т-хелперами (T helper, Th). Т-хелперы (Th_0 , Th_2) выделяют различные интерлейкины, в том числе интерлейкин-3 и интерлейкин-4 (рис. 17.1). Интерлейкин-3 увеличивает клон тучных клеток. Интерлейкин-4 стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов (а, следовательно, продукцию антител, в том числе IgE). Кроме того, интерлейкин-4 вызывает образование рецепторов к IgE в мембранах тучных клеток (и базофилов), что увеличивает фиксацию IgE на поверхности этих клеток.

При взаимодействии антигена с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток, происходит дегрануляция тучных клеток и из них выделяются вещества, вызывающие бронхоспазм: гистамин, лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 (медленно реагирующая субстанция анафилаксии); фактор активации тромбоцитов и др., хемотоксины, вызывающие эозинофильную инфильтрацию бронхов (лейкотриен B_4 , фактор активации тромбоцитов) и другие вещества, обладающие проаллергическим и провоспалительным действием (см. рис. 17.1).

Вещества с провоспалительным действием (так называемые медиаторы воспаления: гистамин, брадикинин, простагландин D_2 , лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др.), которые выделяются из тучных клеток, расширяют кровеносные сосуды и повышают их проницаемость, вызывая отек слизистой оболочки, способствуют инфильтрации слизистой оболочки бронхов лейкоцитами (в том числе эозинофилами). Таким образом эти вещества способствуют возникновению и поддерживают воспалительный процесс в бронхах. Из активированных эозинофилов выделяются вещества, обладающие цитотоксическими свойствами (эозинофильные белки), что приводит к повреждению эпителиальных клеток. На этом фоне развивается гиперреактивность бронхов к факторам, вызывающим бронхоспазм.

Основной стратегией в медикаментозном лечении бронхиальной астмы является подавление воспалительного процесса в дыхательных путях, а также устранение бронхоспазма средствами, расширяющими бронхи (бронхолитиками).

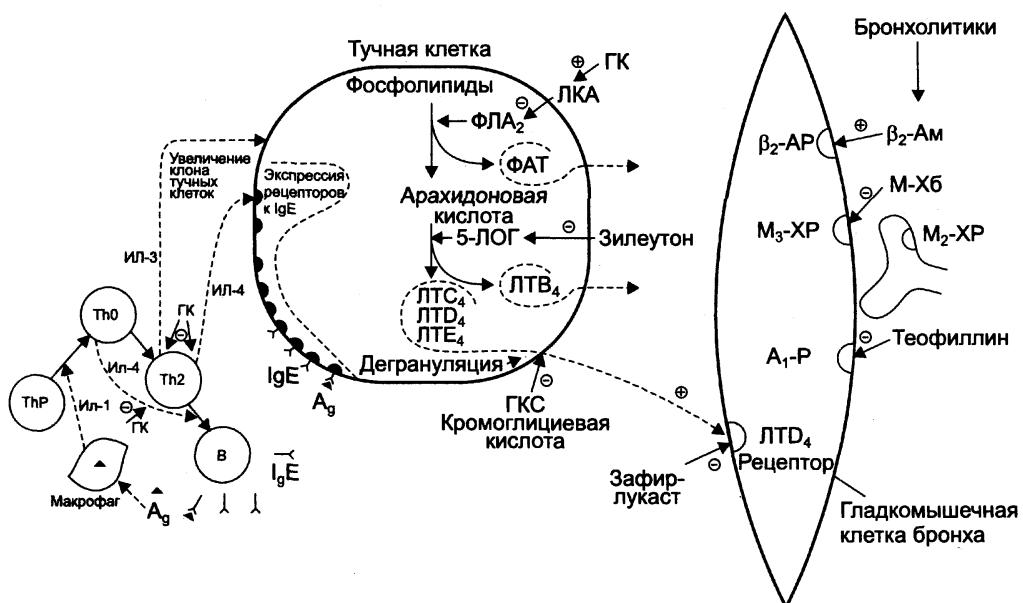


Рис. 17.1. Локализация действия средств, применяемых при бронхиальной астме.
 ГК – глюкокортикоиды; ThP – T helper precursor; Th0 – T helper 0; Th2 – T helper 2 – предшественники В-лимфоцитов; В – зрелый В-лимфоцит, продуцирующий антитела; Ag – антиген, к которому продуцируются комплементарные антитела (IgE); IgE – иммуноглобулин Е; ФЛА₂ – фосфолипаза А₂; ФАТ – фактор активации тромбоцитов; 5-ЛОГ – 5-липоксигеназа; ЛТ – лейкотриены (B₄, C₄, D₄, E₄); ЛКА – липокортин А; A₁-Р – A₁-аденозиновый receptor; М-ХР – М-холинорецепторы.

В связи с этим лекарственные средства, применяемые при бронхиальной астме, можно разделить на:

Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием (средства базисной терапии)

- препараты глюкокортикоидов;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- средства с антилейкотриеновым действием:
 - ингибиторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы);
 - блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Бронхолитические средства (средства симптоматической терапии)

- средства, стимулирующие β₂-адренорецепторы;
- средства, блокирующие М-холинорецепторы;
- спазмолитики миотропного действия.

17.4.1. Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием

A. Препараты глюкокортикоидов (глюкокортикостероидов)

Глюкокортикоиды имеют сложный механизм антиастматического действия, в котором можно выделить несколько компонентов.

Глюкокортикоиды стимулируют продукцию липокортинов (за счет индукции экспрессии соответствующего гена), которые являются естественными ингибиторами фосфолипазы А₂, что приводит к уменьшению продукции в тучных

клетках фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов и простагландинов (см. рис. 17.1). Кроме того, глюокортикоиды подавляют синтез циклооксигеназы-2 (за счет репрессии соответствующего гена), что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления. Глюокортикоиды подавляют синтез молекул межклеточной адгезии, что затрудняет проникновение моноцитов и лейкоцитов в очаг воспаления. Все это приводит к уменьшению воспалительной реакции, препятствует развитию гиперреактивности бронхов и возникновению бронхоспазма.

Глюокортикоиды оказывают иммуносупрессивное действие, угнетая продукцию интерлейкинов (за счет репрессии соответствующих генов), в том числе интерлейкинов-1, 4 и др. В связи с этим они подавляют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и препятствуют образованию антител, в том числе IgE.

Таким образом, глюокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и выходу в кровь лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, гистамина, простагландина D₂ и других медиаторов воспаления и аллергии (см. рис. 17.1). Это приводит к подавлению иммунной реакции немедленного типа.

Кроме того, глюокортикоиды сенсибилизируют β_2 -адренорецепторы бронхов к циркулирующему в крови адреналину, в результате чего они усиливают бронхолитическое действие адреналина и бронхолитических средств, стимулирующих β_2 -адренорецепторы.

При бронхиальной астме возможно применение любых препаратов глюокортикоидов для резорбтивного действия (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон и т.д.). Однако они вызывают большое количество побочных эффектов, поэтому более целесообразным представляется использование препаратов глюокортикоидов для ингаляционного введения: беклометазона, флутиказона, флунизолида и будесонида. Эти препараты практически не всасываются в системный кровоток, вследствие чего удается избежать побочных эффектов, связанных с их резорбтивным действием. Антиастматическое действие глюокортикоидов нарастает постепенно при их регулярном применении. Используют их обычно как средства профилактики. В последние годы эти препараты стали выпускаться в порошковых (не содержащих фреона) дозированных аэрозолях, активируемых вдохом.

Беклометазон выпускается в ингаляторах различных модификаций: Бекотид (дозированный аэрозоль, 200 доз), Беклазон (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе), Беклазон – легкое дыхание (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе с оптимизатором дозы), Бекломет-изихалер (порошок для ингаляций, 200 доз в дозирующем устройстве изихалер), Бекодиск (порошок для ингаляций, 120 доз в комплекте с дискхалером).

Беклометазон применяется главным образом для профилактики приступов бронхоспазма. Эффективен только при регулярном применении. Эффект развивается постепенно и достигает максимума на 5–7-е сутки от начала использования. Обладает выраженным противоаллергическим, противовоспалительным и противоотечным действием. Уменьшает эозинофильную инфильтрацию легочной ткани, снижает гиперреактивность бронхов, улучшает показатели функции внешнего дыхания, восстанавливает чувствительность бронхов к бронхолитическим средствам. Применяется 2–4 раза в сутки. Поддерживающая доза 100–200 мкг.

Побочное действие: дисфония (изменение или охриплость голоса), чувство жжения в зеве и горлани, крайне редко – парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении может развиться кандидомикоз ротовой полости и глотки.

Кроме того, препараты беклометазона (Беконазе) могут применяться для лечения аллергического ринита.

254 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Флунизолид (Ингакорт) по фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном. Отличается от него более интенсивным всасыванием в системный кровоток, однако вследствие выраженного пресистемного метаболизма биодоступность флунизолида не превышает 40%; $t_{1/2}$ составляет 1–8 ч. Так же, как и беклометазон, может применяться при аллергическом рините.

Будесонид (Будесонид мите, Будесонид форте, Пульмикорт турбухалер) по фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном, но имеет ряд отличий. Будесонид имеет более продолжительное действие, в связи с этим применяется 1–2 раза в сутки. Нарастание эффекта до максимума происходит более продолжительное время (в течение 1–2 нед). При ингаляционном введении около 28% препарата попадает в системный кровоток. Будесонид применяется не только при бронхиальной астме, а также в дерматологии в составе мазей и кремов Апulein.

Побочные эффекты: местные – такие же, как у беклометазона. Кроме того, могут наблюдаться побочные эффекты со стороны ЦНС в виде депрессии, непрвности, возбудимости.

Флутиказон применяется при бронхиальной астме (дозированный аэрозоль Фликсотид), при аллергическом рините (спрей для носа Фликсоназе), при заболеваниях кожи (мазь и крем Кутивейт).

При бронхиальной астме препарат применяется 2 раза в сутки ингаляционно (20% от введенной дозы всасывается в системный кровоток). По свойствам и фармакокинетике сходен с будесонидом.

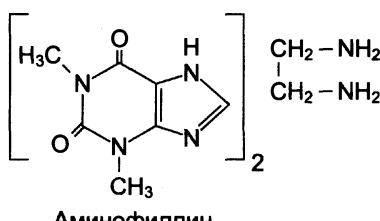
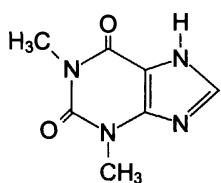
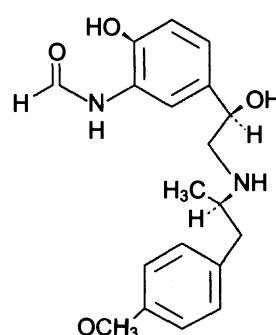
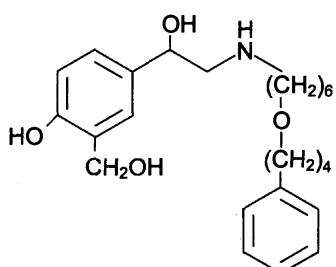
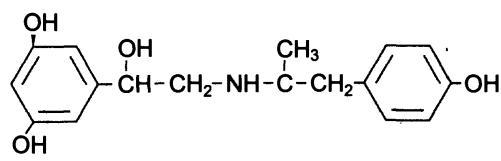
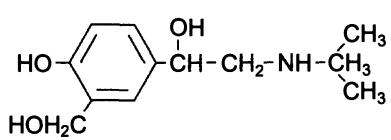
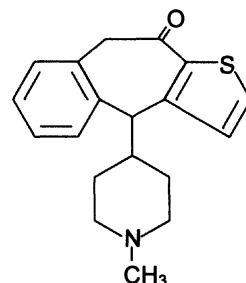
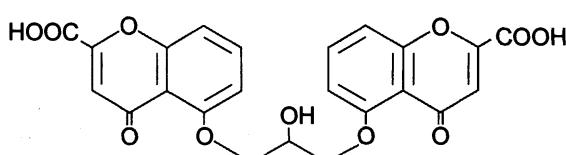
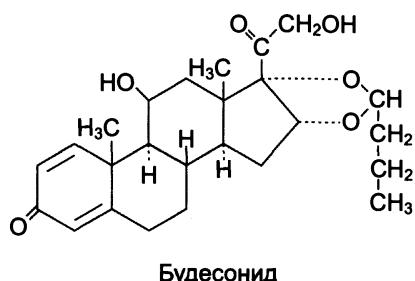
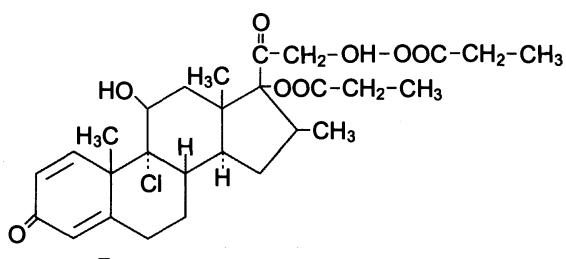
Б. Стабилизаторы мембран тучных клеток

К препаратам этой группы относятся кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен.

Кромоглициевая кислота стабилизирует мембранны тучных клеток, препятствуя входу в них ионов кальция. В связи с этим уменьшается дегрануляция сенсибилизованных тучных клеток (прекращается высвобождение лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии). В связи с таким механизмом действия, препараты кромоглициевой кислоты эффективны как средства профилактики (но не купирования) бронхоспазма. При ингаляционном применении кромоглициевой кислоты в системный кровоток всасывается 5–15% от введенной дозы. $t_{1/2}$ составляет 1–1,5 ч. Действие после однократного ингаляционного применения продолжается около 5 ч. При систематическом применении эффект нарастает постепенно, достигая максимума через 2–4 нед.

При бронхиальной астме используются следующие препараты кромоглициевой кислоты: Кромолин, Интал, Кропоз, Талеум и др. Все указанные препараты применяются ингаляционно, обычно 4 раза в сутки. В связи с низкой способностью кромоглициевой кислоты всасываться в системный кровоток, препараты практически не оказывают системных побочных эффектов. Местные побочные эффекты проявляются в виде раздражения слизистой оболочки дыхательных путей: жжения и першения в горле, кашля, возможен кратковременный бронхоспазм. Кроме того, препараты кромоглициевой кислоты могут применяться при аллергическом рините в виде капель в нос или интраназального спрея (Вивидрин, Кромоглин, Кромосол) и аллергическом конъюнктивите в виде глазных капель (Вивидрин, Кромогексал, Хай-Кром, Лекролин).

Недокромил (Тайлед, Тайлед минт) выпускается в виде кальциевой и динатриевой соли (недокромил натрий). По свойствам сходен с кромоглициевой кислотой, но имеет отличную химическую структуру. Применяется ингаляционно, в системный кровоток всасывается 8–17% вещества. Используется как сред-



256 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ство профилактики (но не купирования) бронхоспазма. Эффект нарастает постепенно, достигая максимума к концу 1-й недели регулярного применения. Назначают по 4 мг 4 раза в сутки.

Кетотифен (Задитен, Зетифен) имеет свойства стабилизатора мембран тучных клеток и блокатора гистаминовых H_1 -рецепторов. Практически полностью всасывается из кишечника. Не очень высокая биодоступность (около 50%) объясняется эффектом первого прохождения через печень; $t_{1/2}$ 3–5 ч. Применяется внутрь по 1 мг 2 раза в сутки (во время еды). Побочные эффекты: седативное действие, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

B. Средства с антилейкотриеновым действием

a) Ингибиторы синтеза лейкотриенов

Зилеутон избирательно угнетает 5-липоксигеназу, препятствуя биосинтезу лейкотриенов (см. рис. 17.1). Применяется внутрь, быстро вс�ывается в кишечнике, $t_{1/2}$ 1–2,3 ч. Механизм действия препарата определяет основную сферу его применения: профилактика приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и профилактика бронхоспазма, вызванного применением нестероидных противовоспалительных средств. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы (особенно ацетилсалициловая кислота) могут спровоцировать бронхоспазм вследствие «субстратного шунтирования» арахидоновой кислоты (накапливающаяся при угнетении ЦОГ арахидоновая кислота расходуется на биосинтез лейкотриенов, которые и вызывают бронхоспазм).

Побочные эффекты: лихорадка, миалгия, диспепсия, головокружение.

б) Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Бронхоспазм, вызываемый медленно реагирующей субстанцией анафилаксии, является результатом стимуляции специфических лейкотриеновых рецепторов бронхиол (LTD_4 -рецепторы). Устраняют бронхоконстрикторное действие лейкотриенов конкурентные блокаторы лейкотриеновых рецепторов (см. рис. 17.1). К ним относятся: зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст.

Зафирлукаст (Аколат) не только устраняет бронхоспазм, вызываемый цистеинилпептидолейкотриенами (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), но и оказывает противовоспалительное действие, уменьшая проницаемость сосудов, экссудацию и отек слизистой оболочки бронхов. Из кишечника всасывается медленно и неполно. $t_{1/2}$ – около 10 ч. Применяется внутрь натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после последнего приема пищи, 2 раза в сутки. Действие препарата развивается медленно, около суток, поэтому зафирлукаст применяется для профилактики приступов бронхиальной астмы, при длительном лечении бронхиальной астмы. Применяют его также при аллергическом рините. Побочные эффекты: диспепсия, фарингит, гастрит, головная боль. Зафирлукаст ингибирует микросомальные ферменты печени, поэтому удлиняет действие некоторых лекарственных средств.

Монтелукаст (Сингулар) является избирательным агонистом LTD_4 -рецепторов. В отличие от зафирлукаста не ингибирует микросомальные ферменты печени (не изменяет продолжительность действия других лекарственных веществ).

17.4.2. Бронхолитические средства

A. Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы (см. разд. 9.1.1 «Адреномиметики»)

В качестве бронхолитиков могут использоваться селективные агонисты β_2 -адренорецепторов – фенотерол, салбутамол, тербуталин, гексопреналин, салмете-

рол, формотерол и кленбутерол, а также неселективные агонисты – орципреналин и изопреналин (стимулируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы).

Среди бронхолитических препаратов группа веществ селективного действия используется наиболее часто. Это связано с тем, что данная группа препаратов имеет ряд положительных качеств: β_2 -адреномиметики удобны в применении (вводятся ингаляционно), имеют короткий латентный период (несколько минут) и высокую эффективность, препятствуют дегрануляции тучных клеток, а также способствуют отделению мокроты.

Высокая эффективность бронхолитического действия β_2 -адреномиметиков связана с неравномерностью распределения β_2 -адренореактивных структур в бронхах. Плотность β_2 -адренорецепторов тем выше, чем дистальнее бронх. Таким образом, максимальная плотность β_2 -адренорецепторов наблюдается в мелких бронхах и бронхиолах.

Кроме бронхолитического действия, β_2 -адреномиметики препятствуют дегрануляции тучных клеток. Это связано по-видимому со снижением концентрации ионов Ca^{2+} в тучных клетках (за счет повышения концентрации цАМФ в результате активации аденилатциклазы).

Облегчение отделения мокроты связано, по-видимому, с устранением антигеннезависимого подавления мукоцилиарного транспорта и некоторым увеличением объема секреции вследствие расширения сосудов слизистой оболочки.

Салбутамол (Вентодиск, Вентолин), фенотерол (Беротек), тербуталин (Брикантил), гексопреналин (Ипрадол) действуют от 4 до 6 ч. Бронхолитическое действие начинается быстро (латентный период 2–5 мин) и достигает максимума через 40–60 мин. Эти препараты можно использовать для купирования и профилактики бронхоспазма.

Кленбутерол (Спиропент), формотерол (Форадил), салметерол (Серевент, Сальметер) действуют продолжительно (около 12 ч) и, таким образом, для профилактики бронхоспазма они более предпочтительны, что и является основным показанием к их применению. Формотерол, кроме того, обладает коротким латентным периодом (1–2 мин). Однако использовать эти препараты для купирования бронхоспазма нерационально, поскольку в виду большой продолжительности действия существует риск передозировки.

Кроме бронхолитического действия все перечисленные препараты оказывают токолитическое действие (см. гл. 29 «Средства, влияющие на миометрий»). Побочные эффекты: снижение артериального давления, тахикардия, мышечный трепет, отек слизистой оболочки бронхов, потливость, тошнота, рвота.

Орципреналина сульфат (Алупент, Астмопент) отличается от выше-перечисленных бронхолитиков отсутствием селективности. Он стимулирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. В связи с β_1 -адреномиметическим действием он обладает положительным дромотропным действием (поэтому может использоваться при атриовентрикулярном блоке и брадиаритмиях) и положительным хронотропным действием, вызывая более выраженную тахикардию, чем селективные β_2 -адреномиметики.

В ряде ситуаций для купирования бронхоспазма в качестве средства скорой помощи может применяться адреналин (стимулирует β_1 -, β_2 -, α_1 -, α_2 -адренорецепторы). Для того, чтобы бронхолитический эффект адреналина не сопровождался выраженным прессорным действием, препарат следует вводить подкожно. Характерный набор свойств (прессорное действие в комбинации с бронхолитическим) делает адреналин средством выбора при анафилактическом шоке (при этом для достижения выраженного прессорного эффекта препарат вводят внутривенно).

258 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Бронхолитическое действие присуще симпатомиметику эфедрину. Однако из-за его способности вызывать лекарственную зависимость он используется не самостоятельно, а в составе комбинированных препаратов с бронхолитическим действием.

B. Средства, блокирующие M-холинорецепторы

Как бронхолитики M-холиноблокаторы уступают по эффективности β_2 -адреномиметикам. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, распределение M-холинорецепторов в бронхиальном дереве таково, что чем дистальнее расположен бронх, тем меньше в нем M-холинорецепторов (таким образом, M-холиноблокаторы мало устраняют спазм мелких бронхов и бронхиол). Во-вторых, снижение тонуса бронхов является результатом блокады M₃-холинорецепторов гладкомышечных клеток бронхов, в то же время на пресинаптической мембране холинергических синапсов находятся M₂-холинорецепторы, блокада которых приводит к усилению выделения ацетилхолина в синаптическую щель. При повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели он конкурентно вытесняет M-холиноблокаторы из связи с M₃-холинорецепторами на мембране гладкомышечных клеток, препятствуя его бронхолитическому действию.

Кроме того, M-холиноблокаторы уменьшают секрецию бронхиальных желез, что при бронхиальной астме нежелательно (снижение объема секреции мокроты делает ее более вязкой и трудноотделяемой, что усиливает бронхобструктивный синдром). В связи с вышеизложенным блокаторы M-холинорецепторов рассматриваются как вспомогательные средства.

Ипратропия бромид (Атровент, Итроп) имеет в структуре четвертичный атом азота, в связи с чем обладает низкой липофильностью. При ингаляционном применении практически не всасывается в системный кровоток. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин после ингаляции и достигает максимума через 1,5–2 ч и продолжается 5–6 ч. Побочные эффекты: сухость во рту, системных побочных (атропиноподобных) эффектов практически не вызывает.

Тиотропий отличается от.ipратропия тем, что не блокирует пресинаптические M₂-холинорецепторы, в связи с чем не вызывает усиления выброса ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Тиотропий оказывает более быстрое (максимальный эффект развивается через 1,5–2 ч) и более продолжительное действие (около 12 ч), чем ипратропий. Назначают ингаляционно 1 раз в сутки.

Бронхолитическим действием обладают все атропиноподобные средства, однако их систематическое применение в качестве бронхолитиков нерационально в связи с большим количеством побочных эффектов.

B. Спазмолитики миотропного действия

К бронхолитикам миотропного действия относятся метилксантины: теофилин и аминофиллин.

Теофилин (1,3-диметилксантин) мало растворим в воде (1:180).

Аминофиллин (Эуфиллин) представляет собой смесь 80% теофиллина и 20% этилендиамина, что обусловливает более легкую растворимость этого вещества в воде.

Метилксантинов не уступают β_2 -адреномиметикам по эффективности как бронхолитические средства, но в отличие от β_2 -адреномиметиков они не используются для ингаляционного введения. Механизм бронхолитического действия метилксантинов связывают с блокадой аденоzinовых A₁-рецепторов гладкомышечных клеток, а также с ингибирированием фосфодиэстеразы цАМФ. Угнетение фосфо-

диэстеразы в гладкомышечных клетках бронхов приводит к накоплению в клетках цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , в результате в клетках уменьшается активность киназы легких цепей миозина и нарушается взаимодействие актина и миозина. Это приводит к расслаблению гладких мышц бронхов (спазмолитическое действие). Аналогичным образом теофиллин действует на гладкие мышцы кровеносных сосудов, вызывая расширение сосудов.

Под действием теофиллина в тучных клетках также увеличивается концентрация цАМФ и снижается концентрация Ca^{2+} . Это препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии.

Ингибиование фосфодиэстеразы в кардиомиоцитах приводит к накоплению в них цАМФ и повышению концентрации Ca^{2+} (повышение силы сердечных сокращений, тахикардия).

При действии на систему органов дыхания, кроме бронхолитического действия, отмечается также усиление мукоцилиарного клиренса, уменьшение легочного сосудистого сопротивления, стимуляция дыхательного центра и улучшение сокращений дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы). Кроме того, теофиллин оказывает слабое антиагрегантное и диуретическое действие, несколько понижает агрегацию тромбоцитов.

При приеме внутрь быстро и полно всасывается из кишечника (биодоступность выше 90%). Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Скорость метabolизма и продолжительность действия неодинаковы у разных пациентов (в среднем – около 6 ч). Побочные эффекты: беспокойство, нарушение сна, тревога, головная боль (по-видимому, связаны с блокадой аденоzinовых рецепторов в ЦНС), тошнота, рвота, понос, тахикардия, аритмии.

В последнее время разработаны таблетированные лекарственные формы теофиллина пролонгированного действия: Эуфиллин ретард Н, Эуфилонг, Уни-дур, Вентакс, Спофилюн ретард, Теопэк, Теодур и др. Ретард-форма отличается более медленным высвобождением действующего начала в системный кровоток. При применении пролонгированных форм теофиллина максимальная концентрация достигается через 6 ч, а общая продолжительность действия увеличивается до 12 ч. К пролонгированным формам аминофилюна можно отнести ректальные суппозитории (применяются по 360 мг 2 раза в сутки). Бронхолитические вещества входят в состав комбинированных препаратов с бронхолитическим действием.

Для ингаляций применяют: Д и т э к (дозированный аэрозоль, содержащий в одной дозе 50 мкг фенотерола и 1 мг кромоглициевой кислоты), И н т а л п л ю с (дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе салбутамола 100 мкг и динатриевой соли кромоглициевой кислоты 1 мг), Б е р о д у а л (раствор для ингаляций, дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе фенотерола гидробромида 50 мкг и ипратропия бромида 20 мкг), К о м б и в е н т (дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе салбутамола сульфата 120 мкг и ипратропия бромида 20 мкг), С е - р е т и д м у л т и д и с к (салметерол с флутиказоном).

Для применения внутрь используют: таблетки Т е о ф е д р и н Н (одна таблетка содержит теофиллина 100 мг, эфедрина гидрохлорида 20 мг, экстракта красавки сухого 3 мг, парацетамола 200 мг, фенобарбитала 20 мг, цитизина 100 мкг); капсулы и сироп Т р и с о л в и н (1 капсула содержит: теофиллина безводного 60 мг, гвайфенезина 100 мг, амброксола 30 мг; 5 мл сиропа содержат: теофиллина безводного 50 мг, гвайфенезина 30 мг, амброксола 15 мг), капли С о л у т а н (1 мл соответствует 34 каплям и содержит: алкалоида корня красавки радобелина 100 мкг, эфедрина гидрохлорида 17,5 мг, прокаина гидрохлорида 4 мг, экстракта толуанс-

260 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

кого бальзама 25 мг, натрия йодида 100 мг, сапонина 1 мг, масла укропного 400 мкг, воды горькоминеральной 30 мг).

Течению бронхиальной астмы часто сопутствуют такие проявления гиперчувствительности немедленного типа, как крапивница, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и ангионевротический отек (отек Квинке). Их вызывает гистамин, выделяющийся из сенсибилизированных тучных клеток в ходе дегрануляции. Для устранения этих симптомов применяют антигистаминные препараты, блокирующие гистаминовые H_1 -рецепторы (см. разд. «Антигистаминные средства»).

Взаимодействие препаратов, применяемых при бронхиальной астме, с другими лекарственными средствами

Препараты, применяемые при бронхиальной астме	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Препараты глюкокортикоидов	Теофиллин, β_2 -адреномиметики	Усиление бронхолитического действия теофиллина и β_2 -адреномиметиков
Кромоглициевая кислота	Теофиллин, β_2 -адреномиметики	Усиление бронхолитического действия теофиллина и β_2 -адреномиметиков
Кетотифен	Седативные средства, снотворные средства, спирт этиловый	Усиление психоседативного действия депрессантов ЦНС
	Антидиабетические средства для приема внутрь	Увеличение риска тромбоцитопении
β_2 -Адреномиметики	НПВС, антидепрессанты	Усиление кардиотоксического действия антидепрессантов и НПВС
	Антигипертензивные средства	Ослабление антигипертензивного действия
	Анаприлил	Ослабление бронхолитического действия
Ипратропий	β_2 -адреномиметики	Взаимное усиление бронхолитического действия
	Антихолинэстеразные средства	Ослабление бронхолитического действия ипратропия

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Беклометазон	Бекодиск	Порошок для ингаляций; 200 доз по 50, 100 и 200 мкг	1–2 ингаляции (200–400 мкг) в сутки или до 1600 мг в сутки в 4 приема. После применения

Окончание таблицы

1	2	3	4
			полоскать рот и глотку (для профилактики кандидамика). С осторожностью применять при туберкулезе
Будесонид	Пульмикорт Турбухалер	Порошок для ингаляций; 100 или 200 доз по 100 и 200 мкг	Ингаляционно 200–400 мкг раз в сутки или 100–400 мкг два раза в сутки. После ингаляции полоскать рот (для профилактики кандидамика). С осторожностью применять при туберкулезе
Флутиказон	Фликсотид	Порошок для ингаляций (ротадиск); 4 дозы по 50, 100 и 250 мкг	Ингаляционно 100–1000 мкг два раза в сутки. После ингаляции полоскать рот (для профилактики кандидамика). С осторожностью применять при туберкулезе
Кромоглициевая кислота	Интал	Порошок для ингаляций в капсулах по 20 мг	Ингаляционно 4 раза в сутки: 1 капсула на ночь, 1 утром, 2 в течение дня. Эффективен только как средство предупреждения бронхоспазма
Кетотифен	Зетифен, Задитен	Таблетки по 0,001г	Внутрь по 1 таблетке 2 раза в сутки. После приема препарата воздерживаться от управления автомобилем и приема спиртных напитков
Зафирлукаст	Аколат	Таблетки по 0,02 г	По 1 таблетке 2 раза в сутки
Салбутамол	Вентолин Вентодиск	Дозированный аэрозоль; 200 доз по 100 мкг Порошок для ингаляций по 200 или 400 мкг	Для купирования приступа бронхоспазма 1–2 ингаляции (100–200 мкг)
Фенотерол	Беротек	Дозированный аэрозоль, 300 доз по 200 мкг	По 1 ингаляции 2–3 раза в день
Салметерол	Сальметер Сервент	Дозированный аэрозоль, 120 доз по 25 мкг	Для профилактики бронхоспазма по 2 ингаляции (50 мкг) 2 раза в сутки
Формотерол	Оксис турбухалер Форадил	Порошок для ингаляций; 60 доз по 4,5 мг	Для профилактики бронхоспазма 1–2 ингаляции (4,5–9 мкг) 1–2 раза в сутки
Ипратропия бромид	Атровент	Дозированный аэрозоль, 300 доз по 20 мкг	По 2 ингаляции (40 мкг) 3–6 раз в сутки. С осторожностью применять при закрытоугольной глаукоме
Аминофиллин	Эуфиллин	Таблетки по 0,015 г	По 1 таблетке 1–3 раза в день после еды
Теофиллин	Теопэк	Таблетки с медленным высвобождением теофиллина по 0,3 г	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки (с интервалом 12–24 ч)

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Глава 18.

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Кардиотонические средства повышают сократимость миокарда (силу сокращений сердца); применяются при сердечной недостаточности.

Сердечная недостаточность характеризуется нарушением сократительной функции миокарда и снижением сердечного выброса, что приводит к ухудшению кровоснабжения органов и тканей. При сердечной недостаточности сердце неспособно перекачивать кровь в таком количестве, чтобы обеспечить потребность тканей в кислороде, в результате нарушаются условия для их нормального функционирования.

К развитию сердечной недостаточности приводят:

- заболевания, первично поражающие миокард (миокардиты, интоксикации, анемия, и др.);
- вторичная перегрузка миокарда увеличенным давлением или объемом крови (гипертоническая болезнь, клапанные пороки сердца и др.).

По скорости развития заболевания различают острую и хроническую сердечную недостаточность. Острая сердечная недостаточность — это тяжелое нарушение кровообращения, которое может осложняться отеком легких, развивается быстро (иногда в течение нескольких минут). При этом требуется быстрое медикаментозное вмешательство. Хроническая сердечная недостаточность развивается медленно (месяцы, годы), при этом временами возможны проявления острой сердечной недостаточности.

В зависимости от локализации различают недостаточность левых или правых отделов сердца (предсердий, желудочков).

При левожелудочковой сердечной недостаточности сердце неспособно перекачивать всю кровь из венозной системы в артериальную, повышается венозное давление, возникает застой крови в большом и малом круге кровообращения, снижается сердечный выброс и ухудшается кровоток в органах и тканях. Снижение почечного кровотока стимулирует высвобождение ренина и как следствие образование ангиотензина II и альдостерона, который вызывает задержку в организме натрия и воды. В результате развиваются отеки подкожной клетчатки и внутренних органов. Недостаточное кровоснабжение тканей приводит к их гипоксии, проявляющейся одышкой, цианозом кожных покровов и слизистых оболочек и постепенным развитием дистрофии органов. Вследствие повышения венозного давления и снижения сердечного выброса возникает рефлекторная тахикардия.

Кардиотонические средства, повышая силу сокращений миокарда, увеличивают сердечный выброс и улучшают кровоснабжение органов и тканей, нормализуют почечный кровоток и уменьшают задержку жидкости в организме, снижают венозное давление, ликвидируют застой крови в венозной системе. В результате исчезают отеки, одышка, восстанавливается функция внутренних органов. Кардиотонические средства, которые в настоящее время используются в клинической практике, повышают сократимость миокарда вследствие увеличения концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме кардиомиоцитов. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С тропонин-тропомиозинового комплекса кардиомиоцитов и, изменяя конформацию этого комплекса, устраняют его тормозное

влияние на взаимодействие актина и миозина. В результате происходит образование большего числа актин-миозиновых комплексов, что приводит к усилению мышечного сокращения.

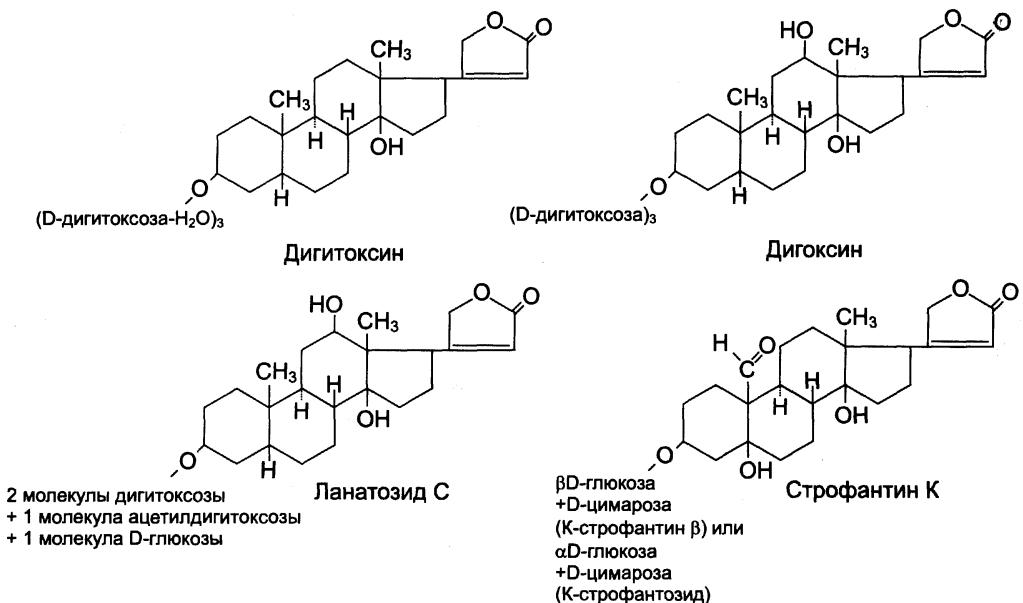
Кардиотонические средства подразделяют на:

- 1) сердечные гликозиды;
- 2) кардиотонические средства негликозидной структуры.

18.1. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Дигитоксин, дигоксин (Ланоксин, Ланикор, Диланацин), ланатозид С (Целанид, Изоланид), уабаин (Строфантин К), коргликон.

Сердечные гликозиды относятся к соединениям стероидной структуры, выделенным из растительного сырья. Настой наперстянки, содержащие сердечные гликозиды, издавна использовались в народной медицине для устранения отеков и чувства перебоев в работе сердца. В клинической медицине эти средства впервые были успешно использованы в конце XVIII века У. Утерингом у больных с сердечной недостаточностью. Открытие кардиотонического и мочегонного свойств препаратов наперстянки по значимости до сих пор считается одним из важнейших в медицине.



Сердечные гликозиды получают из растительного лекарственного сырья, в частности, из различных видов наперстянки (пурпуровой, ржавой и шерстистой), из строфанта (гладкого, Комбе), ландыша, морского лука и др.

Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или генина) и сахаров (гликона). Агликон имеет стероидную структуру (цикlopентанпергидрофенантрена) и у большинства гликозидов связан с ненасыщенным лактоновым кольцом. Структура агликона определяет фармакодинамические свойства сердечных гликозидов, в том числе их главное действие – кардиотоническое. Растворимость в воде, липидах и, как следствие, способность всасываться в кишечнике, биодоступность, способность к кумуляции, экскреция определя-

264 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ются сахаристой частью, которая оказывает также влияние на активность и токсичность сердечных гликозидов.

Сердечные гликозиды, действуя на миокард, вызывают следующие основные эффекты.

Положительный инотропный эффект (от греч. *inos* – волокно, мускул; *tropos* – направление) – увеличение силы сердечных сокращений (усиление и укорочение систолы). Этот эффект связан с прямым действием сердечных гликозидов на кардиомиоциты.

«Мишенью» для сердечных гликозидов является магнийзависимая Na^+ , K^+ -АТФаза, локализованная в мембране кардиомиоцитов. Этот фермент осуществляет транспорт ионов Na^+ из клетки в обмен на K^+ , который поступает в клетку.

Сердечные гликозиды ингибируют Na^+ , K^+ -АТФазу, вследствие чего нарушаются перенос ионов через клеточную мембрану. Это приводит к снижению концентрации ионов K^+ и увеличению концентрации ионов Na^+ в цитоплазме кардиомиоцитов. В кардиомиоцитах в норме происходит обмен ионов Ca^{2+} (выводятся из клетки) на ионы Na^+ (поступают в клетку). При этом ионы Na^+ поступают в клетку по градиенту концентрации. При уменьшении градиента концентрации для ионов Na^+ (вследствие повышения концентрации Na^+ в клетке) активность этого обмена снижается и концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки возрастает. Вследствие этого большее количество Ca^{2+} депонируется в саркоплазматическом ретикулуме и высвобождается из него в цитоплазму при деполяризации мембранны. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С тропонин-тропомиозинового комплекса кардиомиоцитов и, изменяя конформацию этого комплекса, устраняют его тормозное влияние на взаимодействие актина и миозина. Таким образом, повышение концентрации ионов кальция приводит к большей активности сократительных белков и, как следствие, к увеличению силы сердечных сокращений. Повышение сердечного выброса приводит к улучшению кровоснабжения органов и тканей, нормализуется гемодинамика самого миокарда.

Отрицательный хронотропный эффект (от греч. *chronos* – время) – урежение сокращений сердца и удлинение диастолы, связанное с усилением парасимпатических влияний на сердце (повышением тонуса вагуса). Отрицательное хронотропное действие сердечных гликозидов устраняется атропином. Вследствие урежения сердечных сокращений и удлинения диастолы создаются условия, благоприятствующие восстановлению энергетических ресурсов миокарда во время диастолы. Устанавливается более экономный режим работы сердца (без увеличения потребления миокардом кислорода).

Отрицательный дромотропный эффект (от греч. *dromos* – дорога). Сердечные гликозиды оказывают как прямое, так и связанное с повышением тонуса вагуса угнетающее влияние на проводящую систему сердца. Сердечные гликозиды угнетают проводимость атриовентрикулярного узла, уменьшают скорость проведения возбуждения от синусового узла («водителя ритма») к миокарду. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать полный атриовентрикулярный блок.

В больших дозах сердечные гликозиды повышают автоматизм кардиомиоцитов (повышается автоматизм в волокнах Пуркинье), что может привести к образованию эктопических (дополнительных) очагов возбуждения и появлению дополнительных внеочередных сокращений (экстрасистол).

В небольших дозах сердечные гликозиды снижают порог возбудимости миокарда в ответ на стимулы (увеличивают возбудимость миокарда – положитель-

ный батмотропный эффект, от греч. *bathmos* – порог). В больших дозах сердечные гликозиды понижают возбудимость.

При сердечной недостаточности сердечные гликозиды повышают силу и уменьшают частоту сокращений миокарда (сокращения становятся более сильными и редкими). При этом увеличивается ударный объем и сердечный выброс, улучшается кровоснабжение и оксигенация органов и тканей, увеличивается почечный кровоток и уменьшается задержка жидкости в организме, снижается венозное давление и застой крови в венозной системе. В результате исчезают отеки, одышка, повышается диурез. Кроме того, сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на почки. Блокада Na^+,K^+ -АТФазы приводит к торможению реабсорбции натрия и усилинию диуреза.

Препараты сердечных гликозидов получают из растительного сырья. В медицинской практике применяют индивидуальные сердечные гликозиды и их полусинтетические производные, а также галеновые и новогаленовые препараты (порошки, настои, настойки, экстракты).

Поскольку сердечные гликозиды являются сильнодействующими веществами, а их препараты могут существенно различаться по активности, перед применением препаратов проводят их биологическую стандартизацию – оценку активности в сравнении со стандартным препаратом. Обычно активность препаратов определяют в опытах на лягушках и выражают в лягушачьих единицах действия (ЛЕД). Одна ЛЕД соответствует минимальной дозе стандартного препарата, в которой он вызывает остановку сердца в систоле у большинства подопытных лягушек. Так, 1 г листьев наперстянки должен содержать 50–66 ЛЕД, 1 г дигитоксина – 8000–10 000 ЛЕД, 1 г целанида – 14 000–16 000 ЛЕД, а 1 г строфантина – 44 000–56 000 ЛЕД. Кроме того, используют кошачьи (КЕД) и голубиные (ГЕД) единицы действия.

Сердечные гликозиды различаются не только по их биологической активности, но и по фармакокинетическим свойствам (скорости и степени всасывания, характеру элиминации), а также по способности к кумуляции при повторном введении. Различаются они по скорости развития эффекта и продолжительности действия.

Дигитоксин – гликозид, содержащийся в листьях наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*), является липофильным неполярным соединением, поэтому почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность его составляет 95–100%. С белками плазмы крови связывается на 90–97%. Дигитоксин метаболизируется в печени и в виде метаболитов выводится с мочой, а также частично экскретируется с желчью в кишечник, где подвергается энтерогепатической рециркуляции (снова реабсорбируется и поступает в печень); $t_{1/2}$ составляет 4–7 дней.

Назначают дигитоксин внутрь в виде таблеток при хронической сердечной недостаточности и наджелудочных тахиаритмиях. Препарат начинает действовать через 2–4 ч (латентный период) после приема, максимальный эффект отмечается через 8–12 ч, продолжительность действия после однократно введенной дозы составляет 14–21 день. Так как дигитоксин в значительной степени связывается с белками, медленно инактивируется и выводится из организма, он обладает выраженной способностью к материальной кумуляции.

Дигоксин – гликозид наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), по сравнению с дигитоксином обладает меньшей липофильностью (большой полярностью). Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Степень и скорость всасывания из таблеток, выпускаемых различными фирмами, могут быть

266 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

различными. Биодоступность дигоксина при введении внутрь составляет 60–85%. Дигоксин в меньшей степени, чем дигитоксин связывается с белками плазмы крови (на 25–30%). Метаболизируется дигоксин только в небольшой степени и в неизмененном виде (70–80% от принятой дозы) выводится почками; $t_{1/2}$ – 32–48 ч. У больных с хронической почечной недостаточностью почечный клиренс дигоксина снижается, что требует уменьшения дозы.

Дигоксин – основной препарат сердечных гликозидов в клинической практике. Дигоксин применяется при наджелудочных тахикардиях (мерцательная аритмия предсердий, пароксизмальная тахикардия). Антиаритмическое действие препарата связано с угнетением атриовентрикулярной проводимости, вследствие чего уменьшается количество импульсов, поступающих от предсердий к желудочкам и нормализуется ритм сокращений желудочков. При этом не происходит устранения аритмии предсердий. Назначают дигоксин внутрь и внутривенно. Дигоксин применяют при хронической и острой (вводят внутривенно) сердечной недостаточности. При хронической сердечной недостаточности препарат назначают внутрь в виде таблеток. Кардиотонический эффект при приеме внутрь развивается через 1–2 ч и достигает максимума в течение 8 ч. При внутривенном введении действие наступает через 20–30 мин и достигает максимума через 3 ч. Действие после прекращения приема препарата при ненарушенной функции почек продолжается от 2 до 7 дней. В связи с меньшей способностью связываться с белками и более быстрым по сравнению с дигитоксином выведением из организма дигоксин меньше кумулирует.

Для лечения хронической сердечной недостаточности дигоксин применяют в дозах, обеспечивающих стабильную терапевтическую концентрацию в крови (0,8–2 нг/мл). При этом вначале назначают нагрузочную («насыщающую») дозу, а затем малые поддерживающие дозы. Индивидуальная «насыщающая» суточная доза сердечных гликозидов – доза, при которой достигается оптимальный эффект без признаков интоксикации. Эта доза достигается эмпирически и может не совпадать со средней «насыщающей» суточной дозой, рассчитанной по массе тела для большинства больных. При достижении «насыщения» (уменьшение частоты сердечных сокращений до 60–70 уд./мин, уменьшение отеков и одышки) используются индивидуальные поддерживающие дозы. Определение концентраций дигоксина в крови (мониторинг) позволяет оптимизировать дозирование препарата и предупредить появление токсических эффектов.

При невозможности проведения мониторинга достижение «насыщения» проводится с использованием специальных схем дигитализации (быстрая и медленная дигитализация) при постоянном ЭКГ-контроле. Наиболее безопасна и поэтому более распространена медленная схема дигитализации (малыми дозами в течение 7–14 дней).

Ланатозид С – первичный (генуинный) гликозид из листьев наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), по химической структуре, физико-химическим и фармакокинетическим свойствам сходен с дигоксином. При введении внутрь всасывается несколько в меньшей степени (биодоступность составляет 30–40%). Связывается с белками плазмы крови на 20–25%. Метаболизируется с образованием дигоксина и метаболитов. Выводится почками в неизмененном виде, в виде дигоксина и метаболитов. $t_{1/2}$ – 28–36 ч. Показания к применению такие же, как у дигоксина. Оказывает более «мягкий» эффект (лучше переносится пожилыми больными).

Строфантин – сердечный гликозид, выделенный из семян строфанта гладкого (*Strophantus gratus*) и строфанта Комбе (*Strophantus Kombe*) является поляр-

ным соединением, практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Поэтому препарат вводят внутривенно. Действие строфантина начинается через 5–10 мин, достигая максимума через 15–30 мин. Выводится почками в неизмененном виде. Полностью выводится из организма в течение 24 ч. Строфантин практически не связывается с белками плазмы крови и не кумулирует в организме. Препарат оказывает быстрое и короткое действие, превосходит по активности препараты наперстянки. Применяют при острой сердечной недостаточности, вводят внутривенно медленно в растворе глюкозы.

Коргликон – препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ландыша (*Convallaria majalis*). По характеру действия и фармакокинетическим свойствам близок к строфантину. Оказывает несколько более продолжительное действие. Применяют при острой сердечной недостаточности. Вводят внутривенно медленно (в растворе глюкозы).

Сердечные гликозиды обладают небольшой широтой терапевтического действия, поэтому токсическое действие сердечных гликозидов (гликозидная интоксикация) проявляется довольно часто.

При передозировке сердечных гликозидов возникают как кардиальные, так и экстракардиальные нарушения. Основные кардиальные эффекты гликозидной интоксикации:

- аритмии, часто в виде желудочных экстрасистол (дополнительных сокращений), возникающих после определенного числа (одного или двух) нормальных сердечных сокращений (бигеминия – экстрасистола после каждого нормального сердечного сокращения, тригеминия – экстрасистола после каждого двух нормальных сокращений сердца). Причина экстрасистолии связана со снижением в волокнах Пуркинье уровня ионов калия и повышением автоматизма, а также с чрезмерным повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

- частичный или полный предсердно-желудочный блок, связанный с нарушением проведения импульсов по атриовентрикулярному узлу (вследствие усиления вагусных влияний на сердце).

Наиболее частой причиной смерти при интоксикации сердечными гликозидами является фибрилляция (мерцание) желудочков. При этом возникают беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон с частотой 450–600 в минуту, вследствие чего сердце перестает функционировать.

Основные некардиальные эффекты гликозидной интоксикации:

- диспепсия: тошнота, рвота (возникают в основном из-за возбуждения пусковой зоны рвотного центра);

- нарушение зрения (ксантопсия) – видение окружающих предметов в желто-зеленом цвете, связанное с токсическим действием сердечных гликозидов на зрительные нервы;

- психические нарушения: возбуждение, галлюцинации.

Кроме того, отмечаются утомляемость, мышечная слабость, головная боль, кожные высыпания.

Факторами, повышающими риск возникновения интоксикации, являются гипокалиемия и гипомагниемия.

Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют:

- для устранения желудочных экстрасистол – антиаритмические средства блокаторы натриевых каналов (фенитоин, лидокаин), при предсердно-желудочковом блоке для устранения влияния вагуса на сердце назначают атропин;

- для восполнения дефицита ионов магния и калия – препараты калия и магния (калия хлорид, пананггин, аспаркам);

268 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

- для связывания ионов кальция вводят внутривенно динатриевую соль ЭДТА;
- для восстановления активности Na^+ , K^+ -АТФазы – донатор сульфогидрильных групп унитиол.

В качестве антидота при интоксикации препаратами наперстянки (дигоксин, дигитоксин) используют препарат антител к дигоксину (Дигибинд).

18.2. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НЕГЛИКОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Препараты негликозидной структуры появились в клинической практике в 80-е гг. Надежды на то, что эти кардиотонические средства заменят сердечные гликозиды при хронической сердечной недостаточности не оправдались, так как их длительное применение сопровождалось повышением летальности. Поэтому в настоящее время они в основном применяются кратковременно при острой сердечной недостаточности.

К кардиотоническим средствам негликозидной структуры относятся:

а) стимуляторы β_1 -адренорецепторов сердца (β_1 -адреномиметики)

Добутамин (Добутрекс), дофамин (Дофамин, Допмин);

б) ингибиторы фосфодиэстеразы

Милринон.

Добутамин – относительно избирательно стимулирует β_1 -адренорецепторы миокарда (рис. 18.1), вследствие чего повышает силу и частоту сердечных сокращений (при этом частота сокращений повышается в меньшей степени). Препарат вводят внутривенно (капельно) при острой сердечной недостаточности. Из побочных эффектов возможны: тахикардия, аритмия.

Дофамин – препарат дофамина, который является предшественником норадреналина. Дофамин стимулирует β_1 -адренорецепторы сердца и повышает силу и частоту сердечных сокращений. Кроме того, стимулирует дофаминовые рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек, сосудов внутренних органов. Это действие дофамина проявляется уже в небольших дозах. В высоких дозах дофамин стимулирует α_1 -адренорецепторы, вызывает сужение периферических сосудов и повышение артериального давления.

Применяют дофамин при кардиогенном шоке, септическом шоке. Вводят внутривенно капельно. Препарат может вызвать тошноту, рвоту, сужение периферических сосудов, тахикардию, при превышении дозы – аритмии.

Милринон – ингибитор фосфодиэстеразы III (фосфодиэстеразы цАМФ) вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, предотвращая его превращение в 5-АМФ (рис. 18.1). Это приводит к повышению концентрации ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и усилию сокращений миокарда. Оказывает сосудорасширяющее действие. Показанием к применению является острая сердечная недостаточность. Вследствие выраженных побочных эффектов, в том числе способности вызывать аритмии (аритмогенное действие), препарат используют редко.

Взаимодействие кардиотонических средств с другими лекарственными средствами

Кардиотонические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Сердечные гликозиды	Амиодарон	Повышение концентрации гликозидов, вплоть до токсического уровня

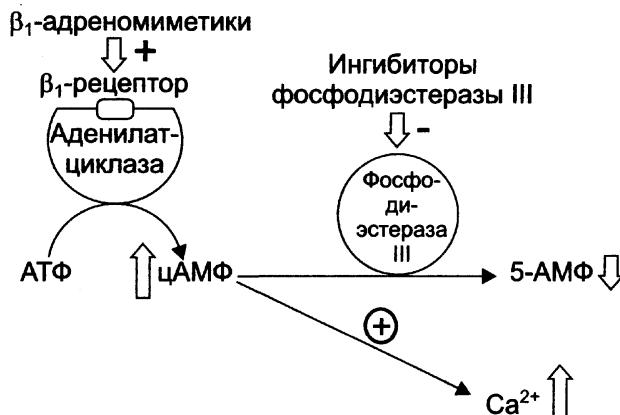


Рис. 18.1. Механизм действия кардиотонических средств негликозидной структуры.

Окончание таблицы

1	2	3
	Антацидные средства	Нарушение всасывания гликозидов, снижение их концентрации в крови
	Блокаторы кальциевых каналов (верапамил)	Возможно повышение концентрации сердечных гликозидов в крови
	Пропафенон	Возможно повышение концентрации гликозидов в крови
	Спиронолактон	Возможно увеличение $t_{1/2}$ дигоксина
	Суксаметоний	Может вызвать резкое высвобождение калия из миоцитов
	Хинидин	Возможно повышение концентрации гликозидов в крови
	Секвестранты желчных кислот	Уменьшение всасывания гликозидов

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Дигитоксин (Digitoxinum)	Дигофтон	Таблетки по 0,0001 г. Свечи по 0,00015 г	Дозирование препарата строго индивидуально. При поддерживающей терапии назначается обычно по 1 таблетке 1 раз в день за 30–40 мин до еды
Дигоксин (Digoxinum)	Ланикор	Таблетки по 0,00025 и 0,001 г	Дозы препарата строго индивидуальны. При поддерживающей

Окончание таблицы

1	2	3	4
		Ампулы по 1 мл 0,025% раствора	терапии назначается обычно по 1 таблетке 2 раза в день за 30–40 мин до еды
Ланатозид С (Lanatosidum C)	Дигиланид С, Изоланид, Целанид	Таблетки по 0,00025 г. Ампулы по 1 мл 0,02% раствора для инъекций	То же
Строфантин К (Strophanthinum K)		Ампулы по 1 мл 0,025% и 0,05% раствора для инъекций	—

Глава 19.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антиаритмические средства – лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма сокращений сердца.

Ритм сокращений сердца в норме определяется основным водителем ритма – синусным (синоатриальным) узлом, Р-клетки которого обладают автоматизмом и способны спонтанно генерировать импульсы.

Импульсы, генерируемые в синоатриальном узле, по проводящей системе сердца достигают клеток рабочего миокарда и вызывают их сокращение (рис. 19.1).

Причиной возникновения аритмий могут быть нарушения метаболических процессов в сердце, его кровоснабжения, изменения нейроэндокринной регуля-

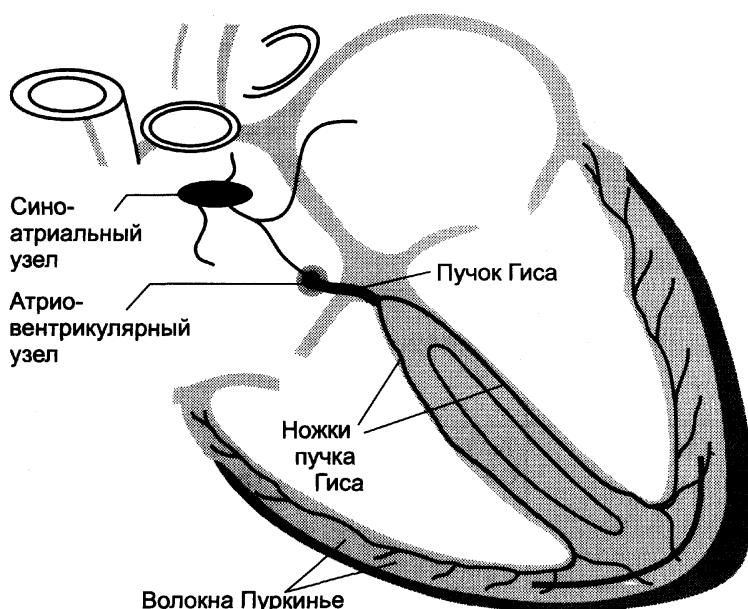


Рис. 19.1. Проводящая система сердца.

ции и гуморальных влияний вследствие различных заболеваний (пороки сердца, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тиреотоксикоз и др.). Некоторые лекарственные средства, в том числе и антиаритмические средства, могут вызывать аритмии (оказывают аритмогенное действие).

Возможны следующие формы нарушения ритма сердца:

— экстрасистолия — появление добавочных (внеочередных) сокращений миокарда предсердий или желудочков; которые, в частности, могут быть вызваны импульсами, генерируемыми эктопическими водителями ритма при повышении автоматизма кардиомиоцитов;

— тахиаритмии;

— брадиаритмии и блокады сердца.

Выделяют следующие формы тахиаритмий.

Синусовая тахикардия: ритм правильный, частый, частота сердечных сокращений в пределах 100–120 ударов в минуту. Возникает как реакция на различные стрессовые факторы (волнение, страх, физическая нагрузка); патологические состояния (лихорадка, гипотония, тиреотоксикоз и др.).

Пароксизмальная тахикардия — внезапное увеличение частоты сердечных сокращений более 130 ударов в минуту. Пароксизмальная тахикардия может быть наджелудочковой (суправентрикулярной) и желудочковой (вентрикулярной).

Мерцательная аритмия — беспорядочные несинхронные сокращения отдельных пучков мышечных волокон сердца с частотой 450–600 в минуту. Эффективные сокращения отсутствуют. Мерцательные аритмии могут быть предсердными и желудочковыми. Отдел сердца, в котором возникает мерцательная аритмия, практически не функционирует. Мерцание (фибрилляция) желудочков равносильна остановке сердца. Причиной возникновения мерцательной аритмии могут быть атеросклероз, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, пороки сердца и т.д.

Брадиаритмии

Синусовая брадикардия — снижение частоты сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту. Причиной могут быть микседема, применение больших доз сердечных гликозидов, β -адреноблокаторов и др.

Блокады сердца — частичное или полное нарушение проведения возбуждения по проводящей системе сердца. Наиболее часто встречается атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый) блок.

Все формы нарушения ритма сердца в основном связаны с изменением автоматизма и/или проводимости кардиомиоцитов, как в проводящей системе сердца, так и в рабочем (сократительном) миокарде.

По применению антиаритмические средства можно разделить на:

средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии;

средства, применяемые при брадиаритмиях и блокадах сердца.

Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии, подразделяются на 4 основные класса, различающиеся по механизму действия:

I — блокаторы натриевых каналов;

II — β -адреноблокаторы;

III — блокаторы калиевых каналов (средства, увеличивающие длительность потенциала действия);

IV — блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, в качестве противоаритмических средств при тахиаритмиях иExtrasistoliy примениют препараты калия, сердечные гликозиды, магния сульфат, аденоzin и др.

В основном эти препараты оказывают противоаритмическое действие благодаря их влиянию на фазы потенциалов действия, генерируемых в различных отделах проводящей системы сердца. Потенциалы действия в различных отделах сердца формируются разными ионными токами и различаются по продолжительности и выраженности фаз.

Потенциалы действия, генерируемые волокнами Пуркинье, состоят из следующих фаз (рис. 19.2):

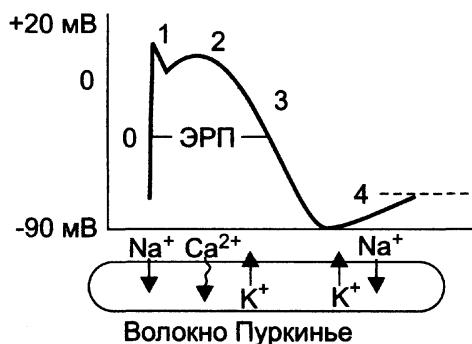


Рис. 19.2. Потенциал действия волокна Пуркинье.

Фаза 0 («нулевая» фаза) – фаза быстрой деполяризации клеточной мембранны, вызванной входящим током ионов натрия через «быстрые» натриевые каналы.

Скорость «нулевой» фазы определяет проводимость кардиомиоцитов. Чем короче фаза 0, тем выше скорость распространения импульса по волокнам Пуркинье.

Фаза 1 – фаза ранней реполяризации обусловлена выходом ионов K^+ из клетки по электрохимическому градиенту через открытые калиевые каналы.

Фаза 2 – фаза плато, связана с медленным входом ионов кальция в клетку, что в определенный период замедляет процесс реполяризации. Эта фаза завершается закрытием кальциевых каналов.

Фаза 3 – фаза поздней реполяризации, вызванной выходом ионов K^+ из клетки. Во время этой фазы потенциал клеточной мембранны достигает исходного уровня – потенциала покоя (90 мВ – в волокнах Пуркинье).

В период между фазой 0 и до окончания фазы 2 и в начальный период 3-й фазы клетки не отвечают на возбуждающие стимулы (абсолютный рефрактерный период). В этот отрезок времени даже достаточно сильный стимул не вызывает распространение возбуждения. Период, в течение которого не удается вызвать распространяющееся возбуждение, определяют как эффективный рефрактерный период (ЭРП). Величина эффективного рефрактерного периода зависит от продолжительности потенциала действия и поэтому определяется скоростью 3-й фазы (скоростью реполяризации).

Фаза 4 – фаза медленной диастолической деполяризации. Для клеток – водителей ритма в эту фазу характерна медленная спонтанная деполяризация, которая вызвана медленно нарастающим входящим натриевым током (и лишь в незначительной степени входящим кальциевым током) и постепенным уменьшением выходящего калиевого тока. В результате мембранный потенциал постепен-

но достигает порогового уровня. От скорости медленной диастолической (спонтанной) деполяризации зависит автоматизм (чем выше скорость деполяризации, тем выше автоматизм).

Между потенциалами действия, генерируемыми в волокнах Пуркинье, синоатриальном и атриовентрикулярном узлах, существуют определенные различия.

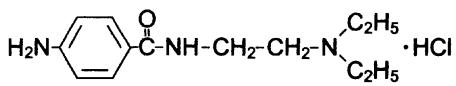
В синоатриальном узле деполяризация мембранны в фазу 0 и фазу 4 связана с входом в кардиомиоциты ионов Ca^{2+} . В атриовентрикулярном узле деполяризация мембранны в фазу 0 и фазу 4 потенциала действия вызывается входом в клетку как ионов Ca^{2+} , так и ионов Na^+ .

Класс I – блокаторы натриевых каналов (мемраностабилизирующие средства)

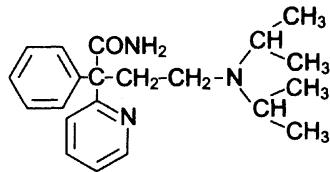
Препараты класса I подразделяются на три подгруппы: IA, IB, IC, различающиеся по их влиянию на фазы потенциала действия. Препараты класса IA увеличивают продолжительность потенциала действия (удлиняют реополяризацию) и ЭРП, препараты класса IB укорачивают потенциал действия и ЭРП, а препараты IC мало влияют на эти параметры.

Класс IA

Хинидин, прокаинамид хлорид (Новокаинамид), дизопирамид (Ритмодан, Ритмилен).



Прокаинамида хлорид



Дизопирамид

Хинидин является алкалоидом коры хинного дерева (правовращающий изомер хинина). Хинидин блокирует быстрые натриевые каналы клеточной мембранны и поэтому уменьшает скорость быстрой деполяризации в фазе 0, вследствие чего уменьшает проводимость волокон Пуркинье, сократительного миокарда и в меньшей степени атриовентрикулярную проводимость. Блокируя натриевые каналы, хинидин замедляет медленную спонтанную деполяризацию в фазе 4 и поэтому снижает автоматизм в волокнах Пуркинье.

Хинидин блокирует калиевые каналы, вследствие чего замедляет процесс реополяризации (выход ионов K^+ из клетки) и увеличивает продолжительность потенциала действия. Это приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода.

Хинидин практически не оказывает прямого влияния на синоатриальный узел, в котором деполяризация как в фазу 0, так и в фазу 4 определяется входом ионов Ca^{2+} , но он угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце (антихолинергическое действие) и таким образом может вызвать повышение автоматизма синоатриального узла и умеренную тахикардию. В терапевтических дозах хинидин лишь умеренно снижает скорость проведения возбуждения по атриовентрикулярному узлу.

Хинидин снижает сократимость миокарда и расширяет периферические сосуды (блокирует α -адренорецепторы), вследствие чего вызывает умеренное снижение артериального давления.

Хинидин эффективен как при желудочковых, так и при наджелудочковых нарушениях сердечного ритма. Его назначают внутрь при постоянной и пароксиз-

274 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

мальной формах мерцательной аритмии предсердий, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии.

В медицинской практике хинидин используют в виде хинидина сульфата, назначают внутрь. Хинидин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность в среднем составляет 70–80%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч. Связывание с белками плазмы крови – 60–80%. Метаболизируется в печени, выводится почками (около 20% – в неизмененном виде); $t_{1/2}$ составляет 6–7 ч. Почекная экскреция препарата увеличивается при изменении реакции мочи в кислую сторону.

Побочные эффекты хинидина – снижение сократимости миокарда, артериальная гипотензия, внутрисердечный блок; тошнота, рвота, диарея, головокружение, звон в ушах, нарушения слуха, зрения; тромбоцитопения. У части больных (в среднем у 5%) хинидин, как и многие другие антиаритмические средства, оказывает аритмогенное действие (возможны желудочковые нарушения ритма типа «пируэт»).

Прокайнамид на электрофизиологические параметры сердца действует подобно хинидину. В отличие от хинидина меньше снижает сократимость миокарда, обладает менее выраженными антихолинергическими свойствами, не блокирует α -адренорецепторы, но оказывает умеренное ганглиоблокирующее действие. Так же, как хинидин, прокайнамид применяют при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях, экстрасистолии. Препарат назначают не только внутрь, но и внутривенно (при необходимости быстрого достижения эффекта).

При приеме внутрь прокайнамид всасывается быстрее, чем хинидин. Биодоступность – 75–95%, незначительно связывается с белками плазмы крови (15–20%). Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – N-ацетилпрокайнамида. По скорости метаболизма прокайнамида выделяют медленные и быстрые «ацетилиаторы», у которых существенно различается продолжительность действия препарата. Прокайнамид выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. Активный метаболит экскретируется медленнее, чем прокайнамид, при нарушении функции почек может кумулировать в организме.

Побочные эффекты – снижение артериального давления (вследствие ганглиоблокирующего действия), нарушение проводимости; тошнота, рвота, диарея, судороги, аллергические реакции, проявляющиеся в виде лихорадки, болей в суставах и мышцах, кожной сыпи и реже в виде синдрома, подобного системной красной волчанке, агранулоцитоза; возможны нервно-психические расстройства.

Дизопирамид оказывает выраженное антиаритмическое действие, по свойствам сходен с хинидином. Снижает сократимость миокарда, обладает выраженными м-холиноблокирующими свойствами.

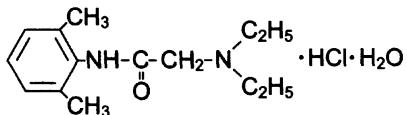
Показания к применению такие же, как у хинидина, препарат назначают внутрь. Хорошо всасывается из кишечника (биодоступность порядка 80%), связывается с белками плазмы крови, метаболизируется в печени. Выводится в основном почками ($t_{1/2}$ 6–8 ч).

Побочные эффекты – значительное снижение сократимости миокарда, атриовентрикулярный блок, аритмогенное действие. В связи с выраженной м-холиноблокирующей активностью возникают такие побочные эффекты как сухость во рту, паралич аккомодации, обстipation (запор), задержка мочеиспускания.

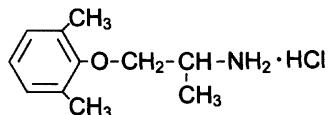
Класс IB

Лидокаина гидрохлорид (Ксикиан, Ксиликайн), мексилетин (Мекситил), фенитоин (Дифенин).

Препараты класса IB в сравнении с препаратами класса IA в меньшей степени уменьшают проводимость; они уменьшают длительность потенциала действия, вследствие чего укорачивается эффективный рефрактерный период.



Лидокaina гидрохлорид



Мексилетин

Лидокайн применяют как местноанестезирующее и антиаритмическое средство. Оба эффекта связаны с блокадой натриевых каналов клеточных мембран. Лидокайн уменьшает проводимость в волокнах Пуркинье и снижает автоматизм волокон Пуркинье и рабочего миокарда. Подавляет эктопические очаги возбуждения. В отличие от хинидина лидокайн не удлиняет, а укорачивает потенциал действия и эффективный рефрактерный период. Лидокайн назначают только при желудочковых аритмиях (тахиаритмии, экстрасистолии). Является препаратом выбора при желудочковых аритмиях, связанных с инфарктом миокарда. Так как лидокайн обладает низкой биодоступностью при введении внутрь, его вводят внутривенно (капельно). Связывается с белками плазмы крови (на 50–80%), метаболизируется в основном в печени. Быстро исчезает из плазмы крови; $t_{1/2}$ – порядка 2 ч. При патологии печени скорость метаболизма лидокайна снижается.

Лидокайн переносится хорошо, но возможны побочные эффекты: нарушения со стороны ЦНС (сонливость, спутанность сознания, судорожные реакции), артериальная гипотензия, снижение атриовентрикулярной проводимости.

Мексилетин является структурным аналогом лидокайна, эффективным при приеме внутрь. Мексилетин эффективен при приеме внутрь (биодоступность составляет 90–100%), действует длительно. Препарат можно вводить и внутривенно. Применяют при желудочковых аритмиях. Побочные эффекты – брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, возможны аритмии, тошнота, рвота, неврологические нарушения.

Фенитоин был синтезирован как противосудорожное (противоэпилептическое) средство. Затем у препарата была обнаружена антиаритмическая активность, по электрофизиологическим характеристикам сходная с активностью лидокайна. Фенитоин применяют при желудочковых аритмиях, в том числе вызванных сердечными гликозидами. Вводят фенитоин внутрь и внутривенно (в виде натриевой соли).

Фенитоин всасывается из желудочно-кишечного тракта медленно, в крови связывается с белками плазмы (на 80–96%); метаболизируется в печени, метаболиты в основном выделяются почками. В связи с замедленным выведением из организма ($t_{1/2}$ – более 24 ч) возможна кумуляция.

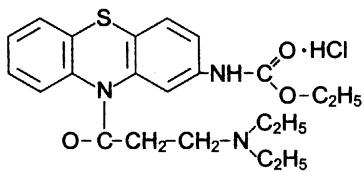
При внутривенном введении фенитоина возможны острые реакции в виде гипотензии и аритмий. При длительном введении внутрь возникают побочные эффекты со стороны ЦНС (атаксия, нистагм, спутанность сознания), кроветворных органов, ЖКТ. Препарат вызывает гиперплазию десен.

Класс IC

Пропafenон (Ритмонорм), флекаинид, морацизина гидрохлорид (Этмозин), этализин.



Морацизина гидрохлорид



Этацизин

Препараты этого класса уменьшают скорость деполяризации в фазу 0 и фазу 4 за счет торможения транспорта ионов натрия, мало влияют на продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период.

Так как эти препараты обладают выраженным аритмогенным свойствами (аритмии возникают у 10–15% больных), они используются в основном при нарушениях ритма, рефрактерных к действию других антиаритмических средств.

Пропафенон относится к типичным антиаритмическим средствам класса IC; кроме выраженной блокады натриевых каналов обладает некоторой β -адреноблокирующей активностью и слабо блокирует кальциевые каналы. Применяют как при желудочковых, так и при наджелудочковых аритмиях при неэффективности других антиаритмических средств. Вводят внутрь и внутривенно.

При введении внутрь пропафенон хорошо всасывается из кишечника, но подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень (бiodоступность варьирует от 4 до 40%). Более 90% больных относятся к фенотипу быстрого метаболизма пропафенона, а около 10% – к фенотипу медленного метаболизма. Различия в скорости метаболизма связаны с генетическими факторами. В процессе метаболизма образуется 2 фармакологически активных вещества.

Из побочных эффектов отмечаются: тошнота, рвота, запор, сухость во рту, нарушение сна, брадикардия, бронхоспазм. Препарат обладает выраженным аритмогенным свойствами, в связи с чем его применяют при неэффективности или непереносимости других антиаритмических средств.

Флеканид в связи с блокадой натриевых каналов уменьшает скорость быстрой деполяризации (фаза 0), вследствие чего замедляет проводимость в волокнах Пуркинье, в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса. Мало влияет на скорость реполяризации, в незначительной степени снижает сократимость миокарда. Применяют в виде флеканида ацетата при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других антиаритмических средств. Вводят внутрь, иногда внутривенно. Из побочных эффектов встречаются тошнота, головная боль, головокружение, нарушение зрения. Аритмогенный эффект препарата отмечен в 5–15% случаев.

Морацизин – производное фенотиазина, препарат смешанного типа действия, проявляет свойства блокаторов натриевых каналов трех классов IC, IB, IA. Морацизин угнетает проводимость в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье, практически не влияет на скорость реполяризации. Сократимость миокарда существенно не изменяет. Морацизин эффективен как при желудочковых, так и наджелудочковых аритмиях, из-за аритмогенных свойств применяют при аритмиях, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам. Препарат можно вводить внутрь и внутривенно.

Побочные эффекты: аритмогенное действие, сердцебиение, головная боль, повышенная утомляемость и слабость, диарея и др.

Этацизин близок по химическому строению к морацизину, блокирует не только натриевые, но и кальциевые каналы. Показания к применению такие же, как для морацизина. Препарат назначают внутрь и внутривенно. Побочные

эффекты более выраженные и проявляются чаще, чем у морацизина (в особенностях при внутривенном введении).

Класс II – β -адреноблокаторы

Для лечения аритмий используют как неизбирательные β_1 , β_2 -адреноблокаторы (пропранолол, надолол и др.), так и кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы (метопролол, атенолол и др.) (см. разд. 9.2.1. Адреноблокаторы). β -Адреноблокаторы устраняют влияние симпатической иннервации и циркулирующего в крови адреналина на сердце, вследствие чего уменьшают:

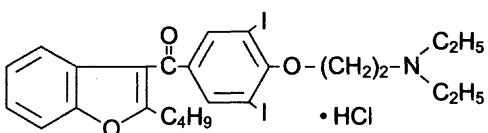
- автоматизм синоатриального узла и частоту сердечных сокращений;
- автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла;
- автоматизм и проводимость волокон Пуркинье.

β -Адреноблокаторы применяют при наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии, эффективны они при желудочковых экстрасистолах, связанных с повышением автоматизма. При применении β -адреноблокаторов возникают такие нежелательные эффекты, как снижение сократимости миокарда, брадикардия, повышение тонуса бронхов и периферических сосудов, повышенная утомляемость.

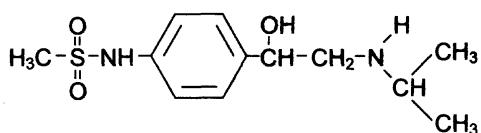
Класс III – средства, замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)

Амиодарон (Кардиодарон, Кордарон), бретилия тозилат (Орнид), соталол (Лоритмик, Дароб, Соталекс).

Амиодарон является аналогом тиреоидных гормонов (действует на рецепторы для тиреоидных гормонов), содержит в своей структуре йод. Амиодарон – препарат смешанного типа действия: блокирует калиевые, а также натриевые и кальциевые каналы, кроме того, обладает неконкурентной β -адреноблокирующей активностью. Блокируя калиевые каналы, амиодарон снижает скорость реполяризации мембран кардиомиоцитов как в проводящей системе сердца, так и в рабочем миокарде, вследствие чего удлиняет потенциал действия и эффективный рефрактерный период предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков. Большое значение в противоаритмическом действии амиодарона имеет снижение автоматизма, возбудимости и проводимости синоатриального и атриовентрикулярного узлов.



Амиодарон



Соталол

Амиодарон эффективен практически при всех формах тахиаритмий и экстрасистолии. Кроме того, он уменьшает потребность миокарда в кислороде (вследствие блокады β_1 -адренорецепторов сердца) и расширяет коронарные сосуды (вследствие блокады α -адренорецепторов и кальциевых каналов), в связи с чем оказывает антиангинальное действие при стенокардии. Препарат вводят внутрь и при необходимости внутривенно.

При приеме внутрь препарат всасывается медленно и не полностью. Степень всасывания варьирует от 20 до 50%. Связывается с белками плазмы на 96%. Терапевтический эффект развивается медленно (для достижения максимального действия требуется несколько недель). При внутривенном введении действие насту-

278 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

пает быстро – в течение 1–2 ч. Препарат накапливается в тканях. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – N-дезэтиламиодарона. Выводится медленно, главным образом кишечником: $t_{1/2}$ носит двухфазный характер: начальная фаза составляет около 10 дней, терминальная – может быть до 100 и более дней. Амиодарон ингибит микросомальные ферменты в печени, метаболизирующие многие лекарственные средства, поэтому дозы таких препаратов, как хинидин, прокаинамид, дигоксин, варфарин должны быть снижены.

Побочные эффекты амиодарона: синусовая брадикардия, снижение сократимости миокарда, аритмогенное действие, затруднение атриовентрикулярной проводимости, неврологические симптомы (тремор, атаксия, парестезии), нарушения функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз), фиброзные изменения в легких (с возможным летальным исходом), нарушения функции печени, отложения липофусцина в роговице глаза, в коже (окрашивание кожи в серо-голубой цвет; фотосенсибилизация кожи (следует избегать солнечного света) и др.

С о т а л о л – рацемическая смесь двух стереоизомеров (L- и D-). Оба изомера блокируют калиевые каналы, замедляют деполяризацию клеточной мембранны и увеличивают длительность потенциала действия и вследствие этого эффективный рефрактерный период во всех отделах сердца. Кроме того, сotalол неизбирательно блокирует β -адренорецепторы. Сotalол относят к препаратам смешанного типа действия (II/III классов). Вследствие блокады β -адренорецепторов сotalол угнетает автоматизм синоатриального узла, снижает автоматизм и проводимость в атриовентрикулярном узле и других отделах проводящей системы сердца. Применяют при желудочковых и наджелудочковых аритмиях, вводят внутрь и внутривенно.

Всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо (биодоступность составляет 90–100%). Прием препарата вместе с молочными продуктами приводит к снижению его биодоступности. Не связывается белками плазмы крови. Экскретируется почками в неизмененном виде. $t_{1/2}$ – 7–12 ч. При приеме внутрь препарат начинает действовать через 1 ч, продолжительность эффекта – 24 ч.

Побочные эффекты связаны с неселективной β -адреноблокирующей активностью (см. разд. 9.2.1. «Адреноблокаторы»).

Б р е т и л и й – четвертичное аммониевое соединение, увеличивает продолжительность потенциала действия и удлиняет эффективный рефрактерный период, обладает симпатолитическими свойствами (нарушает обратный захват норадреналина адренергическими нервными окончаниями). Применяют при желудочковых аритмиях, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам в виде бретилия тозилата. Поскольку препарат плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его вводят внутривенно или внутримышечно. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде. $t_{1/2}$ – 6–10 ч. В связи с симпатолитическим действием вызывает артериальную гипотензию (возможна ортостатическая гипотензия).

К л а с с IV – блокаторы кальциевых каналов

В е р а п а м и л (Изоптин, Финоптин), **д и л т и а з е м** (Дилзем, Кардил).

Эти препараты обладают антиаритмическим действием благодаря их способности блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа. Каналы этого типа находятся в мембранах кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, поэтому блокаторы кальциевых каналов L-типа действуют на сердце и артериальные сосуды. Блокаторы кальциевых каналов L-типа различаются между собой по преимущественному действия на сердце и кровеносные сосуды:

- фенилалкиламины (верапамил, галлопамил, тиапамил) в большей степени блокируют кальциевые каналы кардиомиоцитов;
- дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, исрадипин, лацидипин и др.) в основном блокируют кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов;
- бензотиазепины (дилтиазем) в равной степени действуют и на сердце и на сосуды.

В качестве противоаритмических средств применяют фенилалкиламины, в основном верапамил, и реже дилтиазем. Верапамил и дилтиазем главным образом уменьшают автоматизм синоатриального узла (снижают частоту сердечных сокращений) и автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла и лишь незначительно влияют на автоматизм волокон Пуркинье. Кроме того, уменьшая поступление ионов кальция в клетки рабочего миокарда, эти препараты значительно уменьшают сократимость миокарда и, снижая концентрацию кальция в гладкомышечных клетках, расширяют периферические артериальные сосуды, в результате снижается артериальное давление. Коронарные сосуды также расширяются.

Блокаторы кальциевых каналов применяют только при наджелудочковых аритмиях и экстрасистолии. Верапамил вводят внутрь и внутривенно. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальный эффект отмечен через 1,5–2 ч. Связывается с белками плазмы крови (до 90%). Выводится с мочой и желчью (в неизмененном виде и в виде конъюгатов); $t_{1/2}$ – 3–7 ч. Побочные эффекты верапамила, связанные с блокадой кальциевых каналов: ослабление и урежение сокращений сердца, снижение атриовентрикулярной проводимости (возможен атриовентрикулярный блок), артериальная гипотензия. Кроме того, возможны тошнота, рвота, констipation, аллергические реакции.

Дилтиазем применяют внутрь, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Действие развивается быстро (через 30 мин). Дилтиазем подвергается ацетилированию и в неизмененном виде и в виде метаболитов выводится через кишечник. $t_{1/2}$ – 3–4 ч. Побочные эффекты дилтиазема: головная боль, головокружение, тахикардия, мышечная слабость, отеки.

Другие средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии

Препараты калия, сердечные гликозиды, аденоzin.

Препараты калия (калия хлорид, комбинированные препараты: Панангин, Аспаркам) эффективны при тахиаритмиях и экстрасистолии, связанных с дефицитом ионов калия. При использовании препаратов снижается автоматизм, происходит урежение частоты сердечных сокращений, угнетается проводимость и возбудимость миокарда, уменьшается сила сердечных сокращений. Растворы калия хлорида вводят внутривенно (редко внутрь – оказывают раздражающее действие). Панангин и аспаркам содержат калия и магния аспарагинаты. Соли магния также обладают антиаритмическим действием. Препараты назначают внутрь и внутривенно. При передозировке возможны парестезии, атриовентрикулярный блок, нарушение функции почек.

Сердечные гликозиды (главным образом дигоксин) применяются как антиаритмические средства благодаря их способности уменьшать скорость проведения возбуждения по атриовентрикулярному узлу. В результате не все импульсы поступают от предсердий к желудочкам и таким образом сердечные гликозиды снижают (нормализуют) частоту сокращений желудочков при тахиаритмической форме мерцательной аритмии.

В качестве противоаритмического средства используют аденоzin – естественный нуклеозид, стимулирующий различные подтипы пуринергических (адено-

280 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

зиновых) рецепторов. Аденозин угнетает автоматизм синусного узла, атриовентрикулярную проводимость и сократимость миокарда (действие на A₁-аденозиновые рецепторы), удлиняет эффективный рефрактерный период в атриовентрикулярном узле. Аденозин применяют для купирования наджелудочковой пароксизмальной тахикардии (эффект в основном связан с выраженным угнетением атриовентрикулярной проводимости), вводят внутривенно быстро (болясно). Аденозин быстро элиминируется из крови; t_{1/2} – 10 с, продолжительность действия препарата около 1 мин. Возможны нарушения дыхания (диспnoэ), кратковременный атриовентрикулярный блок.

Взаимодействие антиаритмических средств с другими лекарственными средствами

Антиаритмические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Хинидин	Препараты, повышающие pH мочи (ингибиторы карбоангидразы, натрия бикарбонат)	Увеличение реабсорбции хинидина в почках – увеличение токсичности хинидина за счет повышения его концентрации в крови
	Диуретики, вызывающие гипокалиемию	Усиление аритмогенного эффекта хинидина
Прокаинамид	β-Адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия
Лидокаин	β-Адреноблокаторы	Снижение печеночного кровотока, замедление метаболизма и увеличение токсичности лидокаина
Амиодарон	Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, дифенин, антикоагулянты непрямого действия, дигоксин	Амиодарон ингибирует метаболизм и увеличивает концентрации взаимодействующих препаратов в плазме крови. Дозы указанных препаратов должны быть уменьшены

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Квинидина сульфат (Quinidini sulfas)	Хинидина сульфат	Таблетки по 0,1 и 0,2 г	Препарат назначают только после индивидуальной пробы на переносимость, в условиях постоянного наблюдения за пациентом
Прокаинамид (Procainamidum)	Новокаинамид	Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; ампулы по 10 мл 10% раствора для инъекций	Вводят внутривенно медленно по 5 мл (наджелудочковая тахиаритмия) или по 10 мл (желудочковая тахиаритмия) в 10 мл физиологического раствора при систолическом АД не ниже 100 мм рт.ст. до восстановления ритма. После восстановления ритма принимают профилактически внутрь натощак по 1 таблетке 4 раза в день, запивая стаканом воды

Окончание таблицы

1	2	3	4
Морацизин (Moracizinum)	Этмозин	Таблетки по 0,1, 0,25 и 0,3 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора для инъекций	Таблетки принимают внутрь на-тошак, запивая водой. Началь-ная доза 0,2–0,3 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза – 900 мг
Этацизин (Aethacizinum)		Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора для инъекций	Таблетки принимают внутрь на-тошак по 0,05 г 3–4 раза в день до восстановления ритма. При недостаточном эффекте – по 0,1 г 3 раза в день
Лидокаина гидрохлорид (Lidocaini hydrochloridum)	Ксикаин	Ампулы по 2 и 10 мл 2% раствора для инъекций	Для профилактики желудочковой фибрилляции при инфаркте миокарда вводят 1 мл внутривенно струйно, затем по 4 мл внутримы-шечно каждые 3 ч
Фенитоин (Phenitoinum)	Дифенин	Таблетки по 0,117 г	Принимать внутрь во время или после еды по 1 таблетке 3 раза в день
Амиодарон (Amiodaronum)	Кордарон	Таблетки по 0,2 г; ампулы по 2 мл 5% раствора для инъекций	Принимают внутрь за 30–40 мин до еды по 0,1–0,2 г 1 раз в день 5 дней подряд в неделю с перерывом на 2 дня. Во время лечения защищать кожу от солнечных лучей. Пропущенную дозу не принимать вообще. Если пропущены 2 и более доз – обратиться к врачу

Глава 20.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Недостаточность коронарного кровообращения приводит к уменьшению кро-воснабжения миокарда (в результате уменьшается поступление кислорода к тка-ням сердца) и развитию ишемической болезни сердца.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), по определению группы Комитета экспертов ВОЗ, представляет собой «острую или хроническую дисфункцию, возни-кающую вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью».

Основными формами ИБС являются стенокардия и инфаркт миокарда. В дан-ной главе рассматриваются препараты, которые используются при лечении этих двух форм ИБС:

- 1) средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства);
- 2) средства, применяемые при инфаркте миокарда.

20.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СТЕНОКАРДИИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

Стенокардия (от лат. *angina pectoris* – грудная жаба) проявляется приступами сильных болей обычно за грудиной с иррадиацией в левую руку, левую лопатку. Этот термин впервые ввел W. Heberden (1772 г.) для определения синдрома, при котором отмечалось «ощущение сдавления и беспокойства» в грудной клетке при выполнении физической нагрузки.

Различают *стенокардию напряжения* (стабильная стенокардия, классическая стенокардия), *вазоспастическую стенокардию* (вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала), *нестабильную стенокардию*.

При всех видах стенокардии возникает несоответствие между кровоснабжением миокарда и его потребностью в кислороде. Причины недостаточного кровоснабжения миокарда при различных видах стенокардии различны. При стенокардии напряжения недостаточное поступление кислорода к тканям сердца обусловлено стенозирующим атеросклерозом коронарных сосудов. При этом приступы стенокардии возникают во время физического или эмоционального напряжения, когда повышается потребность миокарда в кислороде, так как пораженные атеросклерозом сосуды не могут обеспечить необходимую доставку кислорода. Стенокардия напряжения возникает обычно у пожилых людей с выраженным атеросклерозом коронарных сосудов. При этом виде стенокардии эффективны препараты, снижающие потребность тканей сердца в кислороде. Напротив, коронарорасширяющие препараты могут ухудшить состояние больного, так как они вызывают расширение относительно здоровых, не пораженных атеросклерозом сосудов сердца, в результате чего кровь перераспределяется в относительно здоровые участки миокарда (синдром обкрадывания).

При вазоспастической стенокардии недостаточное снабжение тканей сердца кислородом вызывается спазмом коронарных артерий, которые возникают без очевидных провоцирующих факторов (в покое), в частности ночью. Этот вид стенокардии встречается реже, чем стенокардия напряжения. Применяют коронарорасширяющие препараты, в основном блокаторы кальциевых каналов.

При лечении нестабильной стенокардии (связанной в основном с тромбозом коронарных сосудов) наряду с другими препаратами используются препараты, предупреждающие возникновение тромбов: антиагреганты и антикоагулянты (см. гл. 27 «Средства, влияющие на тромбообразование»).

Приступ стенокардии может привести к развитию инфаркта миокарда. Для быстрого прекращения (купирования) приступов стенокардии, а также для их предупреждения используют антиангинальные средства.

Антиангинальные средства в соответствии с их преимущественным действием можно подразделить на следующие группы:

- 1) средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода;
- 2) средства, понижающие потребность миокарда в кислороде;
- 3) средства, повышающие доставку кислорода к миокарду.

Кроме того, при лечении стенокардии используются кардиопротекторные средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к ишемии.

20.1.1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода

К этой группе относятся:

- *органические нитраты (нитровазодилататоры):*
 - а) препараты нитроглицерина;
 - б) органические нитраты длительного действия.
- *блокаторы кальциевых каналов (фенилалкиламины, бензотиазепины).*

20.1.1.1. Органические нитраты

Препараты нитроглицерина

Н и т р о г л и ц е р и н (нитроглицерол, глицерилтринитрат) – бесцветная маслообразная жидкость, плохо растворимая в воде и хорошо растворимая в спирте, эфире, хлороформе, является взрывоопасной (препараты нитроглицерина, применяемые в медицинской практике, не обладают этим свойством).

Для применения в медицинской практике нитроглицерин выпускают в виде готовых лекарственных форм, среди которых есть препараты для купирования и для профилактики приступов стенокардии.

Для купирования приступов стенокардии применяют препараты, которые вводят сублингвально (обеспечивают быстрый эффект):

- капсулы с 1% масляным раствором нитроглицерина в дозе 0,0005 и 0,001 г;
- таблетки нитроглицерина по 0,0005 г;
- аэрозоль для сублингвального применения (1 доза – 0,0004 г нитроглицерина): Нитроспрей-ICN, Нитролингвал-спрей и др.;
- 1% спиртовой раствор нитроглицерина (применяют по 1–2 капли на сахар).

При сублингвальном применении нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, при этом его действие развивается через 1–2 мин и продолжается около 30 мин. При этом путь введения нитроглицерин попадает в системный кровоток, минуя печень, и поэтому не подвергается метаболизму при первом прохождении через печень. Кроме того, выпускают растворы нитроглицерина в ампулах для *внутриенного капельного введения*.

Для *предупреждения приступов стенокардии* используют таблетки пролонгированного действия (микрокапсулированные) для приема внутрь (Нитрогранулонг, Нитронг, Сустак форте и др.). После приема этих препаратов действие нитроглицерина начинается через 10–20 мин и продолжается порядка 6 ч. Поскольку при приеме внутрь нитроглицерин подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, эти таблетки содержат более высокие дозы нитроглицерина, чем препараты для сублингвального введения (не менее 0,005 г). Применяют также трансдермальную терапевтическую систему – специальный пластырь (Нитроперкутен ТТС, Депонит и др.), который наклеивают на здоровый участок кожи на 10–12 ч (1 см² пластыря выделяет в сутки 0,0005 г нитроглицерина). Нитроглицерин всасывается через кожу и начинает действовать в среднем через 30 мин. Применяют также дозированную 2% мазь нитроглицерина (Нитромазь, Нитробид и др.). Эффект наступает через 30–40 мин и продолжается до 5 ч.

Для *купирования и профилактики приступов стенокардии* используют буккальные пролонгированные формы, которые представляют собой пленки для наклейивания на десну, содержащие 0,001 и 0,002 г нитроглицерина (Тринитролонг). Нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку (действие начинается через 2 мин и продолжается около 4 ч).

284 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Механизм антиангинального действия нитроглицерина определяется несколькими факторами. Нитроглицерин расширяет периферические сосуды (преимущественно вены). Расширяя вены, нитроглицерин уменьшает венозный возврат к сердцу (снижает преднагрузку на сердце) и конечно-диастолическое давление.

Расширяя артериальные сосуды, нитроглицерин уменьшает общее периферическое сопротивление и артериальное давление (снижает постнагрузку на сердце). Снижение пред- и постнагрузки на сердце приводит к уменьшению работы сердца и, следовательно, его потребности в кислороде.

Кроме того, нитроглицерин расширяет крупные коронарные сосуды, устраняет спазм сосудов и стимулирует коллатеральное кровообращение, перераспределяя коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка (увеличивает доставку кислорода).

Сосудорасширяющее действие нитроглицерина связано с действием на гладкомышечные клетки сосудов оксида азота (NO), который высвобождается из молекулы нитроглицерина в процессе его метаболизма. Оксид азота идентичен эндотелиальному релаксирующему фактору, образующемуся из аминокислоты L-аргинина в неповрежденном эндотелии сосудов. NO активирует гуанилатциклазу (цитозольный фермент), способствуя накоплению цГМФ. Это приводит к снижению содержания кальция в цитозоле гладкомышечных клеток и расслаблению гладких мышц.

Нитроглицерин обладает антиагрегантной активностью (понижает агрегацию тромбоцитов). Оказывая спазмолитическое действие на гладкие мышцы внутренних органов, нитроглицерин снижает тонус бронхов, желчевыводящих путей, кишечника, мочеточников.

Нитроглицерин рассматривается в настоящее время как эталонный препарат в группе нитратов и применяется для купирования и для профилактики приступов стенокардии.

Нитроглицерин также применяют (вводят внутривенно) при остром инфаркте миокарда и острой сердечной недостаточности.

Обладая липофильностью, нитроглицерин практически полностью всасывается через слизистые оболочки ротовой полости и при сублингвальном или буккальном введении быстро поступает в системный кровоток. При приеме внутрь нитроглицерин хорошо всасывается, но в значительной степени метаболизируется в печени («эффект первого прохождения» через печень), с белками плазмы крови нитроглицерин связывается на 60%; $t_{1/2}$ составляет от 1 до 4 мин; выводится почками.

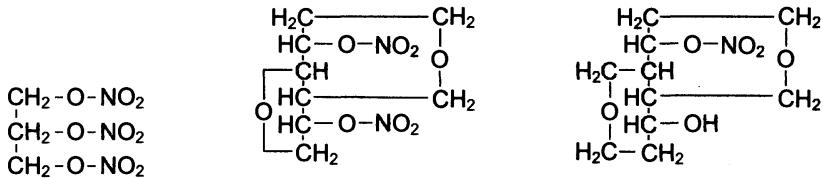
Побочные эффекты нитроглицерина – сильная головная боль, гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение, возможны покраснение лица, ощущение жара.

При длительном непрерывном приеме нитроглицерина к нему развивается толерантность (привыкание), выражющееся в уменьшении продолжительности и выраженности лечебного эффекта. Уменьшаются также побочные эффекты (в первую очередь головная боль). Полагают, что развитие толерантности связано с истощением тиоловых соединений, которые участвуют в метаболизме нитроглицерина. Для восстановления чувствительности необходим 10–12-часовой интервал на протяжении суток, свободный от приема нитроглицерина. При резком прекращении приема нитроглицерина возможно развитие синдрома отмены, который может проявляться приступами стенокардии.

Органические нитраты длительного действия:

- изосорбida динитрат (Нитросорбид, Изокет, Изокард; **пролонгированные формы**: Изокет ретард, Кардикет и др.);

- изосорбida мононитрат (Изомонат, Моночинкве, Оликард; пролонгированные формы: Эфокс лонг, Моночинкве ретард, Оликард ретард и др.);
- пентаэритритил тетранитрат (Нитропентон, Эринит, Пенталонг и др.).



Нитроглицерин

Изосорбida динитрат

Изосорбida мононитрат

Изосорбida динитрат по строению и действию сходен с нитроглицерином. Изосорбida динитрат быстро всасывается при сублингвальном введении, действие развивается через 2–5 мин, при введении внутрь – через 15–40 мин. Биодоступность препарата составляет 60% при сублингвальном приеме и 20% – при приеме внутрь. Интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита изосорбida-5-мононитрата. $t_{1/2}$ составляет в среднем 2–4 ч. Продолжительность действия изосорбida динитрата при приеме обычных таблеток внутрь – 4–6 ч, пролонгированных таблеток – 8–12 ч, при сублингвальном приеме – 1–2 ч и при приеме таблеток для разжевывания – от 15 мин до 2 ч. Выпускаются препараты изосорбida динитрата для внутривенного введения и накожного применения (трансдермальная терапевтическая система Нисоперкутен).

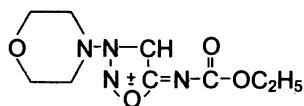
Изосорбida мононитрат (изосорбida-5-мононитрат) является основным метаболитом изосорбida динитрата, обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный период полуэлиминации. Антиангинальный эффект после приема препарата внутрь продолжается до 12 ч и более.

Органические нитраты длительного действия применяются в основном для профилактики приступов стенокардии. Назначают их также для купирования приступов стенокардии, а также при лечении хронической сердечной недостаточности.

Побочные эффекты этих препаратов (головная боль, гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение) выражены в меньшей степени, чем у нитроглицерина. При длительном применении возникает привыкание, которое может быть перекрестным.

К новым препаратам с нитратоподобным действием относится никорандил, который сочетает несколько механизмов действия: высвобождение NO и дополнительный сосудорасширяющий эффект за счет активации калиевых каналов (при этом происходит гиперполяризация мембран гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к снижению цитоплазматической концентрации ионов кальция). Препарат снижает тонус артерий и вен, расширяет коронарные сосуды. Применяют при стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии, артериальной гипертензии.

Молсидомин (Корватон, Сиднофарм) является производным сидонимина и представляет собой пролекарство, которое превращается в процессе метабо-



Молсидомин

286 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

лизма в печени в 2 фармакологически активных метаболита, которые высвобождают оксид азота. Механизм антиангинального действия аналогичен таковому нитратов.

Тolerантность к молсидомину развивается гораздо в меньшей степени, чем к нитратам. Из побочных эффектов характерны головная боль, гипотензия, головокружение, которые выражены в меньшей степени, чем у нитратов. Препарат применяют для профилактики приступов стенокардии.

20.1.1.2. Блокаторы кальциевых каналов (фенилалкиламины, бензотиазепины)

Различают рецепторзависимые и потенциалзависимые кальциевые каналы клеточных мембран.

Рецепторзависимые каналы связаны со специфическими рецепторами и открываются при их возбуждении.

Потенциалзависимые кальциевые каналы открываются при деполяризации клеточной мембранны; состоят из α_1 , α_2 , β и γ -субъединиц, α_1 -субъединица является потенциалочувствительным сенсором и может блокироваться лекарственными веществами. Потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа находятся в мемbrane кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток артериальных сосудов и имеют большое значение для функционирования этих клеток.

При лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при лечении стенокардии, используются блокаторы кальциевых каналов L-типа, которые отличаются не только по химической структуре, но и по местам связывания в каналах и по специфичности в отношении сердца и сосудов (табл. 20.1). К блокаторам кальциевых каналов, которые понижают потребность миокарда в кислороде и повышают доставку кислорода, относятся верапамил (производное фенилалкиламина) и дилтиазем (производное бензотиазепина). Эти вещества уменьшают сердечный выброс и расширяют коронарные сосуды.

Таблица 20.1. Основные эффекты блокаторов кальциевых каналов

Терапевтические эффекты	Препараты	Классификация по химической структуре	Локализация действия	Фармакологические эффекты
1	2	3	4	5
Антиангиальный	Нифедипин, амлодипин, фелодипин	Производные 1,4-дигидропиридинов	Коронарные и периферические сосуды	Блокада кальциевых каналов L-типа, уменьшение тока кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов: а) расширяются коронарные сосуды и увеличивается коронарный кровоток – повышается доставка O_2 к миокарду; б) снижается сопротивление периферических артерий и достигается гемодинамическая разгрузка сердца

Окончание таблицы

1	2	3	4	5
	Верапамил, галлопамил, дилтиазем	Производные фенилалкиламина, производное бензотиазепина	Синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, рабочий миокард	Вследствие блокады кальциевых каналов кардиомиоцитов снижается сила и частота сердечных сокращений – уменьшается работа сердца и понижается потребность миокарда в O_2 . Вследствие блокады кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов: а) расширяются коронарные сосуды и увеличивается коронарный кровоток – повышается доставка O_2 к миокарду; б) снижается сопротивление периферических артерий и достигается гемодинамическая разгрузка сердца
Антиаритмический	Верапамил, галлопамил, дилтиазем	Производные фенилалкиламина, производное бензотиазепина	Синоатриальный и атриовентрикулярный узлы	Снижение автоматизма синусного узла и автоматизма и проводимости атриовентрикулярного узла
Антитензивный	Нифедипин, амлодипин, лацидипин, исрадипин, фелодипин	Производные 1,4-дигидропиридинов	Периферические сосуды	Расширение артериальных сосудов, снижение общего периферического сопротивления, как результат – снижение системного артериального давления
	Дилтиазем Верапамил	Производные бензотиазепина Производные фенилалкиламина		То же Кроме того, снижение сердечного выброса вследствие уменьшения частоты и силы сердечных сокращений

Нифедипин и другие производные 1,4-дигидропиридинов сердечный выброс не уменьшают; эти вещества расширяют коронарные сосуды и относятся к средствам, повышающим доставку кислорода к миокарду.

В е р а п а м и л (Изоптин), блокируя «медленные» кальциевые каналы кардиомиоцитов, уменьшает поступление ионов кальция в кардиомиоциты и снижает их концентрацию. В результате верапамил угнетает частоту сердечных сокращений и оказывает отрицательное инотропное действие, что приводит к уменьшению работы сердца и потребности миокарда в кислороде. Препарат расширяет артериальные сосуды (блокирует кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов) и снижает постнагрузку, что также приводит к уменьшению потребности

288 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

миокарда в кислороде. Кроме того, верапамил расширяет коронарные сосуды и увеличивает доставку кислорода к миокарду (см. табл. 20.1).

Действие верапамила после приема таблеток внутрь начинается через 1 ч, достигает максимума через 2 ч и продолжается 8–10 ч. Продолжительность действия препаратов (капсул и таблеток) с замедленным высвобождением верапамила – 24 ч. Более чем 90% принятой дозы верапамила всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность составляет всего 20–35% за счет метаболизма при первом прохождении через печень. Применяют верапамил при вазоспастической стенокардии, стенокардии напряжения, а также при суправентрикулярных аритмиях. Побочные эффекты верапамила см. в гл. 19 «Антиаритмические средства».

К другим производным фенилалкиламина относится галлопамил. По фармакологическим свойствам галлопамил близок к верапамилу, но превосходит его по активности, обладает пролонгированным действием и лучшей переносимостью.

Дилтиазем (Алдизем, Кардил) расширяет периферические артерии, понижает АД (снижает постнагрузку) и оказывает некоторый отрицательный инотропный эффект (меньший, чем у верапамила) – в результате снижается потребность миокарда в кислороде. Препарат расширяет коронарные сосуды и увеличивает доставку кислорода к сердцу.

Дилтиазем хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность его при введении внутрь составляет 20–35% вследствие метаболизма при первом прохождении через печень. Показания к применению аналогичны таковым для верапамила.

20.1.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

Эту группу антиангинальных средств в основном составляют β -адреноблокаторы, к которым относятся как неселективные (пропранолол), так и кардиоселективные (метопролол, атенолол, талинолол, бисопролол) препараты (см. разд. 9.2.1. «Адреноблокаторы»). β -Адреноблокаторы вызывают блокаду β_1 -адренорецепторов сердца, что приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений (уменьшению работы сердца) и понижают артериальное давление, что способствует гемодинамической разгрузке сердца. Таким образом, возникающее при стенокардии несоответствие между доставкой и потребностью сердца в кислороде устраняется β -адреноблокаторами путем уменьшения работы сердца и соответственно, снижением его потребности в кислороде. Кроме того, β -адреноблокаторы перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков миокарда. Этот эффект связан с их способностью суживать просвет неповрежденных атеросклерозом коронарных сосудов. β -Адреноблокаторы используются для лечения стенокардии напряжения и противопоказаны при вазоспастической стенокардии.

Из побочных эффектов β -адреноблокаторов, применяемых в качестве антиангинальных средств, следует отметить снижение частоты сердечных сокращений и атриовентрикулярной проводимости, артериальную гипотензию, для неселективных препаратов – бронхоспазм, спазм периферических сосудов. При резком прекращении приема β -адреноблокаторов возникает синдром отмены, проявляющийся в учащении и утяжелении приступов стенокардии.

Новый кардиоселективный β -адреноблокатор небиволол (Небилет) обладает не только блокирующим действием на β_1 -адренорецепторы сердца, но и увеличивает высвобождение NO клетками эндотелия с последующей вазодилатаци-

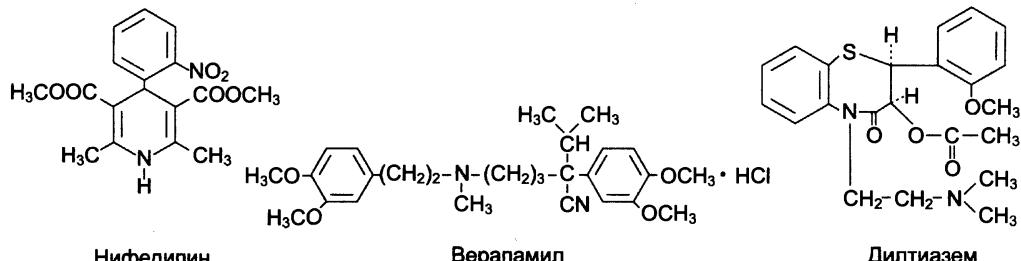
ей. Индекс блокирования β -адренорецепторов (β_1/β_2) у небиволола составляет 293, в то время как у атенолола – 15, а пропранолола – 1,9. Препарат принимается 1 раз в день, хорошо переносится при длительном приеме. Б и с о п р о л о л (Конкор) оказывает пролонгированное действие (назначается 1 раз в сутки).

Комбинированное применение β -адреноблокаторов с нитратами считается целесообразным, так как при этом достигается выраженный антиангиальный эффект с уменьшением побочных эффектов как β -адреноблокаторов, так и нитратов.

Антиангиальный эффект был обнаружен у брадикардитических препаратов – алинидина и фалипамила, которые уменьшают частоту сердечных сокращений, угнетая автоматизм синусного узла и соответственно снижают потребность миокарда в O_2 , не влияя на сократимость миокарда.

20.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

К препаратам этой группы относятся коронаорасширяющие средства, которые могут быть эффективны при вазоспастической стенокардии. В основном при вазоспастической стенокардии применяют блокаторы кальциевых каналов, так как они оказывают выраженный коронаорасширяющий эффект. К блокаторам кальциевых каналов, которые расширяют коронарные сосуды и существенно не влияют на потребность миокарда в кислороде, относятся нифедипин и другие дигидропиридины.



Антиангиальный эффект н и ф е д и п и н а обусловлен его выраженным коронаорасширяющим действием за счет угнетения входящего тока кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации кальция и снижению тонуса сосудов. Расширение коронарных сосудов приводит к улучшению кровоснабжения миокарда (повышение доставки кислорода к миокарду). Кроме того, препарат расширяет периферические артерии и артериолы, что приводит к уменьшению постнагрузки и потребности миокарда в кислороде. Понижение артериального давления может вызывать рефлекторную тахикардию. В связи с выраженным коронаорасширяющим эффектом нифедипин показан при вазоспастической стенокардии.

Антиангиальный эффект нифедипина при приеме внутрь короткодействующих препаратов начинается через 15–20 мин и сохраняется в течение 6–8 ч, пролонгированные формы действуют в течение 12 ч.

Нифедипин хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность составляет примерно 45–70% за счет метаболизма при первом прохождении через печень. Связь с белками плазмы крови – 92–98%. Нифедипин выводится в виде метаболитов: 80% почками и 20% через ЖКТ; $t_{1/2}$ составляет около 2 ч.

Побочными эффектами нифедипина являются головная боль, прилив крови к лицу, головокружение, сонливость, тахикардия, отеки, сыпь, запоры или понос,

290 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

гиперплазия десен и др. Длительный прием нифедипина (более 2–3 мес) сопровождается развитием толерантности.

Препараты нифедипина короткого действия не рекомендуют для систематического лечения стенокардии, поскольку их применение может сопровождаться непредсказуемыми изменениями артериального давления и другими сердечно-сосудистыми нарушениями. К наиболее существенным осложнениям применения короткодействующих форм относятся внезапные нарушения сердечного ритма и сократительной активности миокарда, снижение артериального давления вплоть до коллапса.

Производными 1,4-дигидропиридина длительного действия, применяемыми при стенокардии, являются амлодипин (Норваск, Стамло) и фелодипин (Плендил). Антиангинальный эффект у этих препаратов более продолжительный, чем у нифедипина, что позволяет их назначать 1 раз в сутки. При приеме амлодипина внутрь действие наступает через 1–2 ч, при этом постепенное развитие эффекта и пролонгированный характер практически не дают рефлекторного влияния на сердце.

К коронаорасширяющим средствам миотропного действия относится производное пиридина дициридамол (Курантил, Персантин). Коронаорасширяющий эффект дипиридамола связан с его способностью повышать содержание аденоциклина за счет ингибирования фермента аденоцидинэзамины и угнетения обратного захвата аденоциклина эритроцитами и эндотелиальными клетками (аденоцицин выделяется при гипоксии миокарда и оказывает выраженный коронаорасширяющий эффект). Кроме того, дипиридамол оказывает антиагрегантное действие, в основном препарат применяют в качестве антиагреганта (см. разд. 27.1).

Дипиридамол применяют только при вазоспастической форме стенокардии. При атеросклерозе коронарных сосудов препарат может ухудшить кровоснабжение ишемизированных тканей вследствие возникновения «синдрома обкрадывания». При этом расширение непораженных атеросклерозом мелких сосудов будет более выраженным, чем в ишемизированном участке, где мелкие коронарные сосуды уже расширены максимально (вследствие реакции на гипоксию). Это перераспределяет коронарный кровоток в непораженные участки миокарда и уменьшает поступление О₂ в зону ишемии. Синдром обкрадывания используется для диагностики скрытых форм коронарной недостаточности. Для этого применяется фармакологическая проба с дипиридамолом, вызывающим при стенокардии напряжения характерные изменения на электрокардиограмме.

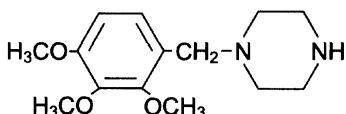
К коронаорасширяющим средствам относят также препарат валидол (25–30% раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты). Препарат оказывает рефлекторное действие. Выпускают в капсулах или таблетках, принимают сублингвально для купирования приступов стенокардии при легких формах заболевания. Ментол раздражает рецепторы слизистой оболочки в подъязычной области, что может вызвать рефлекторное расширение коронарных сосудов (см. стр. 94). Валидол оказывает слабое и непостоянное действие при стенокардии.

20.1.4. Кардиопротекторные средства

Кардиопротекторные средства оказывают непосредственное влияние на метаболические процессы в миокарде, устраняя их нарушения, возникающие при ишемии.

Ишемия вызывает ряд метаболических нарушений в миокарде: нарушение окисления глюкозы и накопление недоокисленных продуктов ее обмена (пиорвиноградной и молочной кислот); нарушение ионного гомеостаза, нарастание внутриклеточного ацидоза, накопление свободных радикалов, нарушение структуры и функции клеточных мембран. Эти нарушения приводят к снижению сократительной способности миокарда и уменьшению минутного объема сердца. Кардиопротекторные препараты действуют на клеточном уровне, оптимизируя нарушенный энергетический метаболизм кардиомиоцитов, и позволяют сохранить нормальную сократительную способность миокарда.

Триметазидин (Предуктал) блокирует β -окисление жирных кислот в митохондриях кардиомиоцитов, ингибируя один из ферментов этого процесса 3-кетоацил-КоА-тиолазу, и таким образом сдвигает окислительные реакции в митохондриях в сторону окисления глюкозы, что обеспечивает более полноценный синтез АТФ. Препарат препятствует перегрузке кардиомиоцитов кальцием, сохраняя в нем нормальное содержание калия, уменьшает внутриклеточный ацидоз (оказывает цитопротекторное действие). Триметазидин не влияет на кровоснабжение миокарда и другие параметры гемодинамики.



Триметазидин

Триметазидин хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, максимальная концентрация достигается через 6 ч. При длительном приеме препарата (по 20 мг 3 раза в день) стационарная концентрация в плазме крови достигается через 24 ч. Выводится в основном почками. Триметазидин в основном назначают в комплексной терапии вместе с другими антиангинальными средствами.

20.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда – это форма ишемической болезни, при которой происходит развитие некроза значительной области миокарда в результате остро возникшей недостаточности кровотока (вплоть до полного его прекращения) в одной из коронарных артерий. Инфаркт миокарда может быть первым проявлением ИБС или осложнять течение других ее вариантов. Обычно причиной инфаркта является тромбоз или тромбоэмболия коронарной артерии. Лечение должно быть направлено на восстановление кровотока в первые часы после возникновения инфаркта (хирургически или с помощью тромболитических средств).

Так как при инфаркте миокарда возникает сильный болевой синдром и, как правило, возникают аритмии, применяют анальгезирующие средства (наркотические анальгетики, закись азота), противоаритмические средства (например, лидокаин при желудочковых аритмиях). Ввиду того, что частой причиной инфаркта миокарда является тромбоз коронарных артерий, для профилактики образования тромбов применяют антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), антикоагулянты (гепарин), для растворения свежих тромбов – фибринолитические средства. Кроме того, применяют кислород, средства, нормализующие гемодинамику.

292 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Взаимодействие антиангинальных средств с другими лекарственными средствами

Антиангинальные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Нитроглицерин и другие нитраты	Антигипертензивные препараты, другие сосудорасширяющие средства, наркотические анальгетики	Ортостатическая гипотензия может усиливаться (необходима коррекция доз)
Нитроглицерин и другие нитраты	Симпатомиметики	Снижается антиангинальный эффект нитратов
Нитроглицерин	Гепарин	При одновременном внутривенном введении антикоагулянтный эффект гепарина снижается
Верапамил	β-Адреноблокаторы	При одновременном внутривенном введении – резкое угнетение сократимости миокарда, брадикардия, снижение артериального давления
Верапамил	Метопролол, пропранолол	Уменьшение клиренса метопролола и пропранолола
Верапамил	Гликозиды наперстянки	Повышение сывороточной концентрации дигоксина
Верапамил	Хинидин, дизопирамид, амиодарон	Усиление отрицательного инотропного эффекта
Верапамил, дилтиазем	Карбамазепин, циклоспорин, хинидин, теофилин, валпроат натрия	Подавление метаболизма верапамила и дилтиазема с участием цитохрома Р-450, повышение концентрации и токсического действия этих препаратов

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Нитроглицерин (Nitroglycerinum)		Таблетки сублингвальные по 0,0005 г; 1% раствор в спирте по 10 мл; 1% раствор в масле по 0,0005 и 0,001 г в капсулах; ампулы по 10 мл 1% раствора для инъекций; 0,1% водный раствор по 50, 100 и 400 мл во флаконах	Принимать в положении сидя. Доза для взрослых – 0,5 мг под язык, при необходимости принять 1 раз повторно через 15–20 мин
	Сустак-форте (пролонгированная форма)	Таблетки, содержащие 0,0064 г нитроглицерина	Пероральные формы нитратов принимают, натощак (за час до приема пищи) и запивают небольшим количеством воды. При развитии толерантности к нитратам дозу увеличивают или на 3–5 дней

Окончание таблицы

1	2	3	4
			заменяют прием нитратов молсидомином
	Тринитролонг	Пленки для наклеивания на десну, содержащие 0,001 и 0,002 г нитроглицерина	Пленку наклеивают на десну для купирования и предупреждения приступов стенокардии
Изосорбид динитрат	Изо-мак, Изокет, Кардикет, Нитросорбид	Таблетки и капсулы по 5, 10, 20, 30, 40 и 60 мг изосорбida динитрата	То же, что для препарата сустакфорте
Изосорбид мононитрат	Изомонат, Моночинкве, Оликард	Таблетки по 10, 20, 40, 60 и 100 мг; 1% раствор в ампулах по 1 мл (10 мл)	То же, что для препарата сустакфорте
Нифедипин (Nifedipinum)	Адалат, Коринфар, Фенигидин	Таблетки и капсулы по 5, 10, 20 и 30 мг	Применять внутрь натощак (за 40–60 мин до еды) или сублингвально (независимо от приема пищи), начиная с дозы по 10 мг 3 раза в день (капсулы и таблетки), при необходимости дозу повышают до 20 мг 6 раз в сутки. Минимальный интервал между приемами – 2 ч
Амлодипин (Amlodipinum)	Норвакс, Стамло	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Назначают 1 раз в сутки, начиная с дозы 2,5 мг (с постепенным увеличением до 10 мг). Не следует запивать препарат грейпфрутовым соком, это повышает его концентрацию в крови в 2,5 раза
Верапамил (Verapamilum)	Изоптин, Финоптин	Таблетки и драже по 40, 80 и 120 мг, таблетки ретард по 240 мг	Препарат назначается во время или после еды по 40–120 мг в сутки 3–4 раза в день, максимальная суточная доза – 720 мг
Дилтиазем (Diltiazemum)	Алдизем, Дилзем, Кардил	Таблетки по 30, 60, 90 и 120 мг; капсулы депо по 120, 180 и 240 мг	Назначается внутрь до еды по 30–240 мг 1–6 раз в сутки, максимальная суточная доза – 480 мг

Г л а в а 21.**ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА)**

Гипотензивные средства – средства, снижающие артериальное давление вне зависимости от его исходного уровня.

Антигипертензивные средства – средства, понижающие повышенное артериальное давление при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия – это устойчивое превышение систолического и диастолического АД в состоянии покоя выше 140 и 90 мм рт.ст. соответственно.

Окончание таблицы

1	2	3	4
			заменяют прием нитратов молсидомином
	Тринитролонг	Пленки для наклеивания на десну, содержащие 0,001 и 0,002 г нитроглицерина	Пленку наклеивают на десну для купирования и предупреждения приступов стенокардии
Изосорбид динитрат	Изо-мак, Изокет, Кардикет, Нитросорбид	Таблетки и капсулы по 5, 10, 20, 30, 40 и 60 мг изосорбida динитрата	То же, что для препарата сустакфорте
Изосорбид мононитрат	Изомонат, Моночинкве, Оликард	Таблетки по 10, 20, 40, 60 и 100 мг; 1% раствор в ампулах по 1 мл (10 мл)	То же, что для препарата сустакфорте
Нифедипин (Nifedipinum)	Адалат, Коринфар, Фенигидин	Таблетки и капсулы по 5, 10, 20 и 30 мг	Применять внутрь натощак (за 40–60 мин до еды) или сублингвально (независимо от приема пищи), начиная с дозы по 10 мг 3 раза в день (капсулы и таблетки), при необходимости дозу повышают до 20 мг 6 раз в сутки. Минимальный интервал между приемами – 2 ч
Амлодипин (Amlodipinum)	Норвакс, Стамло	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Назначают 1 раз в сутки, начиная с дозы 2,5 мг (с постепенным увеличением до 10 мг). Не следует запивать препарат грейпфрутовым соком, это повышает его концентрацию в крови в 2,5 раза
Верапамил (Verapamilum)	Изоптин, Финоптин	Таблетки и драже по 40, 80 и 120 мг, таблетки ретард по 240 мг	Препарат назначается во время или после еды по 40–120 мг в сутки 3–4 раза в день, максимальная суточная доза – 720 мг
Дилтиазем (Diltiazemum)	Алдизем, Дилзем, Кардил	Таблетки по 30, 60, 90 и 120 мг; капсулы депо по 120, 180 и 240 мг	Назначается внутрь до еды по 30–240 мг 1–6 раз в сутки, максимальная суточная доза – 480 мг

Г л а в а 21.**ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА)**

Гипотензивные средства – средства, снижающие артериальное давление вне зависимости от его исходного уровня.

Антигипертензивные средства – средства, понижающие повышенное артериальное давление при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия – это устойчивое превышение систолического и диастолического АД в состоянии покоя выше 140 и 90 мм рт.ст. соответственно.

294 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

В зависимости от причины повышения АД, различают два основных вида артериальной гипертензии.

Гипертоническая болезнь (первичная артериальная гипертензия, эссенциальная гипертензия) – это состояние, при котором повышенное артериальное давление является основным симптомом заболевания. Этот вид гипертензии является распространенным заболеванием, встречающимся у 15–30% взрослого населения. Возникает чаще у людей, подверженных стрессам и проживающих в промышленно развитых регионах.

Считается, что определенную роль в развитии гипертензии могут играть генетические нарушения, связанные с дефектом клеточных мембран, что при действии провоцирующих факторов (стресс, избыточное потребление соли, промышленная вибрация, электромагнитное излучение и т.д.) приводит к изменению транспорта ионов через мембранны.

Симптоматическая артериальная гипертензия (вторичная артериальная гипертензия), которая является одним из симптомов, возникающим на фоне других заболеваний (заболеваний почек, эндокринной системы и др.).

Уровень артериального давления зависит от многих факторов, среди которых можно выделить три основных.

Сердечный выброс – определяется силой и частотой сокращений сердца.

Общее периферическое сопротивление – определяется тонусом гладких мышц сосудов.

Объем циркулирующей крови – увеличивается при задержке в организме жидкости.

Значение имеет также вязкость и электролитный состав циркулирующей крови и другие факторы.

Артериальное давление регулируется многими механизмами, которые в норме обеспечивают его адекватный уровень как в покое, так и при различных физиологических состояниях.

Нейрогенная регуляция включает преимущественно симпатическую иннервацию сердца и сосудов (импульсы от сосудов двигателного центра поступают к кардиомиоцитам и гладкомышечным клеткам сосудов).

Гуморальная регуляция представлена вазоактивными эндогенными веществами, контролирующими тонус сосудов через соответствующие рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов (табл. 21.1). Ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и объема циркулирующей крови выполняет ренин-ангиотензин-альдо-

Таблица 21.1. Вазоактивные эндогенные вещества

Сосудосуживающие эндогенные вещества	Сосудорасширяющие эндогенные вещества
Адреналин	Ацетилхолин
Норадреналин	Брадикинин
Вазопрессин	Гистамин
Ангиотензин II	Серотонин
Нейропептид Y	Дофамин
Простагландин F _{2α}	Аденозин
Тромбоксан	АТФ
Эндотелин	Простагландин E ₁ и E ₂ , простациклин Эндотелиальный релаксирующий фактор, атрионептицин (предсердный натрийуретический фактор), адреномедуллин

стероновая система (РААС), основным действующим компонентом которой является ангиотензин II, а также калликреин-кининовая система, которая является депрессорной (действующие вещества – брадикинин и другие кинины).

Снижение и поддержание артериального давления на нормальном уровне позволяет предупредить развитие гипертрофии левого желудочка сердца, атеросклероза сосудов, поражение сосудов сетчатки, поражение почек. Кроме того, при этом достоверно снижается риск развития инфаркта миокарда, инсульта.

В качестве антигипертензивных средств применяются лекарственные препараты различных фармакологических групп (рис. 21.1), которые можно классифицировать в соответствии с их основными принципами действия:

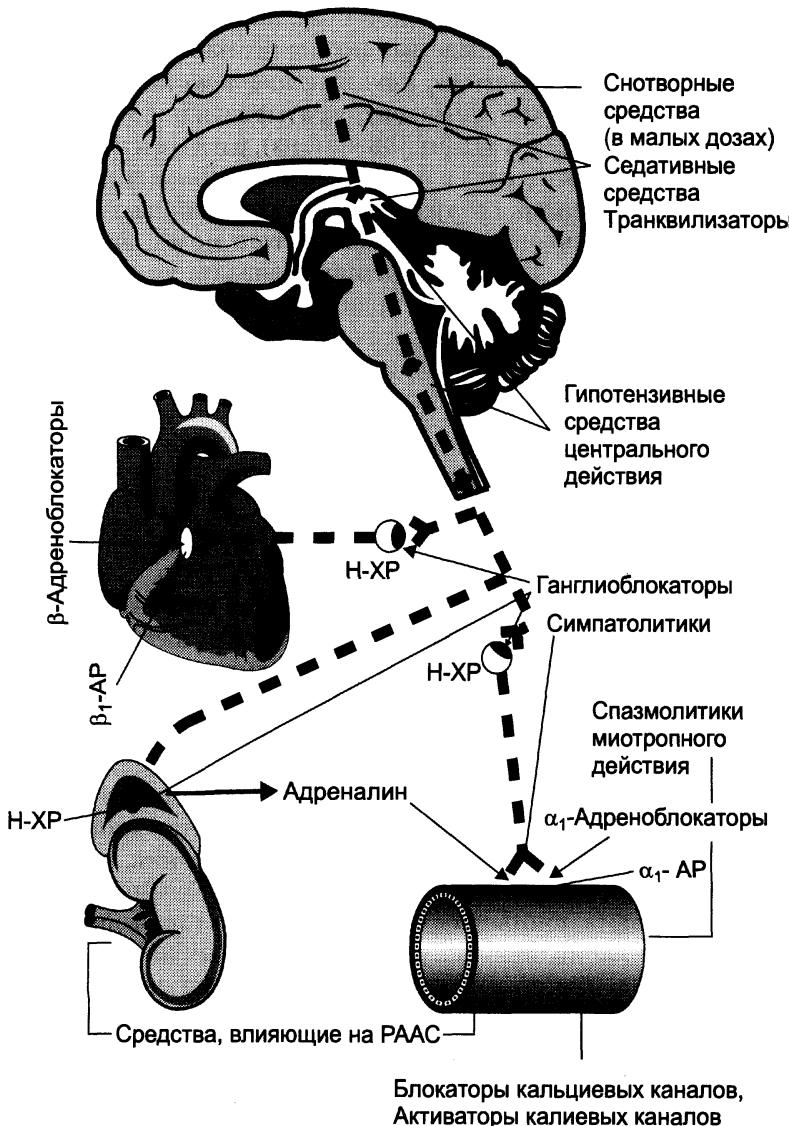


Рис. 21.1. Локализация действия антигипертензивных средств.

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; α₁-AP – α₁-адренорецептор; H-XP – Н-холинорецептор; β₁-AP – β₁-адренорецептор.

296 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

- 1) средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства);
- 2) средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы;
- 3) миотропные гипотензивные средства;
- 4) диуретики.

21.1. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)

Стрессорные факторы имеют значение для развития гипертонической болезни, поэтому при лечении гипертонической болезни, в особенности начальных форм, используются седативные средства, анксиолитики.

Препараты центрального действия, поникающие тонус сосудодвигательного центра: клонидин (Клофелин, Гемитон), гуанфацин (Эстулик), медил-дофа (Допегит), моксонидин (Цинт, Физиотенз), рилменидин (Альбарел).

Гипотензивный эффект клонидина обусловлен стимуляцией α_2 -адренорецепторов нейронов ядер солитарного тракта и I₁-имидаэзолиновых рецепторов нейронов ростровентролатеральной части продолговатого мозга, входящих в состав сосудодвигательного центра. При применении препарата уменьшается импульсация от сосудодвигательного центра к сердцу и сосудам, снижается высвобождение ренина из юкстагломеруллярных клеток почек. В результате этого уменьшается сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов.



Клонидин

Назначают клонидин при лечении гипертонической болезни внутрь в таблетках. При приеме внутрь клонидин хорошо всасывается, выраженный гипотензивный эффект развивается в течение 2–4 ч, продолжительность действия составляет 6–12 ч. С целью пролонгирования гипотензивного эффекта клонидин включен в трансдермальную терапевтическую систему – полимерный пластырь с дозировкой на 7 дней (наклеивается один раз в неделю). При гипертензивных кризах клонидин назначают под язык (в таблетках) и парентерально (внутривенно).

Из побочных эффектов при систематическом применении клонидина отмечают сухость во рту, седативный эффект, депрессию, сонливость, головокружение, задержку натрия, жидкости, появление отеков, запоры. Клонидин потенцирует действие этилового спирта, снотворных наркотического типа действия. Не рекомендуется при приеме клонидина употребление спиртных напитков.

При резком прекращении приема клонидина возникает синдром отмены, который выражается в развитии гипертензивного криза. Поэтому отмену препарата производят с постепенным снижением дозы в течение 7–10 дней.

Клонидин понижает внутриглазное давление, уменьшая секрецию внутриглазной жидкости. Препарат обладает центральным анальгезирующим действием и выраженным седативным эффектом (см. стр. 202).

Гуанфацин за счет стимуляции центральных α_2 -адренорецепторов вызывает уменьшение симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему. Дей-

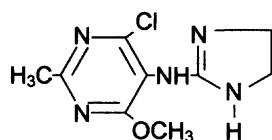
ствует подобно клонидину, но более продолжительно (длительность гипотензивного эффекта – 24 ч). Назначают 1 раз в сутки.

Побочные эффекты аналогичны таковым для клонидина. Седативный эффект гуанфацина менее выражен, чем у клонидина, и меньше вероятность развития синдрома отмены.

М е т и л д о ф а оказывает гипотензивное действие за счет превращения в α -метилнорадреналин, который стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы нейронов солитарного тракта и таким образом снижает активность сосудодвигательного центра. Это приводит к снижению общего периферического сопротивления и уменьшению артериального давления. Гипотензивный эффект при приеме препарата внутрь наступает через 3–5 ч и продолжается в течение суток. При приеме препарата отмечаются сухость во рту, ортостатическая гипотензия, задержка натрия и жидкости в организме, отеки, констipation. Аналогично клофелину действие метилдофы на ЦНС проявляется сонливостью и седативным эффектом. Кроме того, возможны нарушение функции печени, явления паркинсонизма, лейкопения, гемолитическая анемия, нарушения половых функций и др.

Клонидин, гуанфацин и метилдофа представляют первое поколение гипотензивных препаратов центрального действия. Присущие им побочные эффекты, трудности в дозировании и развитие синдрома отмены ограничивают их применение.

М о к с о н и д и н избирательно стимулирует I_1 -имидазолиновые рецепторы в ростровентролатеральной части продолговатого мозга (и в меньшей степени α_2 -адренорецепторы нейронов ядер солитарного тракта) и в связи с этим тормозит активность сосудодвигательного центра.



Моксонидин

Считают, что эндогенным лигандом имидазолиновых рецепторов является агмантин, представляющий собой декарбоксилированный аргинин.

Моксонидин хорошо всасывается при приеме внутрь, не метаболизируется при первом прохождении через печень, что объясняет его высокую биодоступность. Препарат назначают 1–2 раза в сутки.

Из побочных эффектов следует отметить сухость во рту, головокружение, слабость и утомляемость. Препарат обладает меньшим сродством к центральным α_2 -адренорецепторам, и побочные эффекты (сухость во рту, седативный эффект) выражены у него в существенно меньшей степени, чем у других гипотензивных средств центрального действия, в меньшей степени выражен синдром отмены.

Ганглиоблокаторы: азатония бромид (Пентамин), гексатония бензосульфонат (Бензогексоний).

Ганглиоблокаторы (см. разд. 8.2.2. «Ганглиоблокаторы») вызывают блокаду симпатических ганглиев, что приводит к уменьшению тонуса артериальных сосудов и снижению артериального давления, расширению вен и снижению венозного давления. Однако одновременная блокада парасимпатических ганглиев может привести к возникновению тахикардии, а также проявляется рядом других побочных эффектов (нарушение аккомодации, сухость во рту, атония кишечника и мочевого пузыря). Кроме того, вследствие расширения венозных сосудов существует опасность развития ортостатического коллапса.

298 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Несмотря на высокую эффективность ганглиоблокаторов как гипотензивных средств, они в настоящее время используются редко – в основном при гипертензивных кризах. Вводят парентерально. Продолжительность действия 2,5–3 ч.

Симпатолитики: резерпин (Рауседил), гуанетидин (Октадин).

Препараты этой группы снижают артериальное давление, угнетая вы свобождение норадреналина из окончаний симпатических (адренергических) волокон (см. разд. 9.2.2. «Симпатолитики»). Это приводит к снижению сердечного выброса и тонуса периферических сосудов.

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах. В цитоплазме варикозных утолщений норадреналин разрушается МАО. Это приводит к истощению запасов норадреналина и уменьшению его вы свобождения из окончаний адренергических волокон. В результате снижается сердечный выброс и уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов – артериальное давление снижается. Резерпин применяют в комплексном лечении гипертонической болезни. Развитие гипотензивного эффекта происходит постепенно, выраженный эффект отмечается через 1–2 недели, действует длительно. Препарат оказывает угнетающее действие на ЦНС (истощает запасы норадреналина, дофамина и серотонина), что проявляется в виде сонливости, паркинсонизма, депрессии. Кроме того, препарат вызывает брадикардию, заложенность носа, повышает секрецию HCl (может вызвать ульцерогенный эффект).

Гуанетидин препятствует обратному захвату норадреналина варикозными утолщениями, сам подвергается нейрональному захвату с помощью тех же транспортных систем и накапливается в везикулах, вытесняя из них норадреналин, что приводит к истощению его запасов и уменьшению вы свобождения в синаптическую щель. Гуанетидин в отличие от резерпина чаще вызывает ортостатический коллапс. Гуанетидин эффективнее резерпина, но в связи с выраженным побочными эффектами его применяют редко.

Средства, блокирующие адренорецепторы

(см. разд. 9.2.1. Адреноблокаторы)

1) α -Адреноблокаторы

Фентоламин (Регитин) и феноксибензамины оказывают неселективное действие, блокируя α_1 и α_2 -адренорецепторы. Они противодействуют эффектам адреналина и норадреналина и вызывают расширение артерий, уменьшение периферического сопротивления и снижение артериального давления, расширение вен и снижение венозного давления. Блокируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, они повышают выделение норадреналина окончаниями симпатических волокон, что приводит к тахикардии. Кроме того, они вызывают рефлекторную тахикардию.

Неселективные α_1 - и α_2 -адреноблокаторы преимущественно применяются для диагностики и лечения вторичной артериальной гипертензии, связанной с опухолью надпочечников (феохромоцитома), а также при спазмах периферических сосудов (болезнь Рейно, эндартериит). Введение этих препаратов часто сопровождается развитием тахикардии и ортостатической гипотензии.

Селективные α_1 -адреноблокаторы – празозин (Минипресс), доксазозин, теразозин, блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы, вызывают расширение сосудов и уменьшение общего периферического сопротивления, что приводит к снижению артериального давления, вследствие чего вызывают рефлекторную тахикардию. Блокируя α -адренорецепторы вен, понижают венозное давление.

«Феномен первой дозы», который проявляется ортостатической гипотензией, может возникнуть (у 25% пациентов) после приема начальной дозы пра- зозина, поэтому важно начинать лечение артериальной гипертензии с наименьших (пороговых) доз препарата ($\frac{1}{2}$ таблетки на ночь) с последующим их увеличением.

2) β -Адреноблокаторы

Препараты этой группы занимают ведущее место в лечении артериальной гипертензии. Используются неселективные β -адреноблокаторы (неизбирательно блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы) – пропранолол (Анаприлин), нафдол (Коргард) и кардиоселективные (преимущественно блокируют β_1 -адренорецепторы) – атенолол (Тенормин), бетаксолол (Локрен), небиволол (Небилет), бисопролол (Конкор) (см. разд. 9.2.1. «Адреноблокаторы»).

Возможные механизмы гипотензивного действия β -адреноблокаторов:

- снижение сердечного выброса за счет блокады β_1 -адренорецепторов сердца (блокада β_1 -адренорецепторов сердца приводит к снижению сократимости миокарда и уменьшению частоты сокращений сердца);
- уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов за счет блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов и уменьшения высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон;
- торможение секреции ренина почками.

Кроме того, некоторые β -адреноблокаторы (пропранолол) оказывают угнетающее действие на ЦНС. Дополнительным сосудорасширяющим компонентом гипотензивного действия небиволола является стимуляция выделения NO эндотелием сосудов.

3) α - и β -Адреноблокаторы

Лабеталол (Трандат) и карведилол (Дилатренд) вызывают выраженное и длительное гипотензивное действие за счет неселективной блокады β -адренорецепторов и селективной блокады α_1 -адренорецепторов.

В результате блокады β -адренорецепторов сердца снижается сердечный выброс. Блокада α_1 -адренорецепторов уменьшает тонус периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений.

Карведилол, кроме того, оказывает антиоксидантное действие и благоприятно влияет на уровень атерогенных липопротеинов плазмы крови.

Препараты применяют внутрь для лечения артериальной гипертензии. Лабеталол, кроме того, вводят внутривенно при гипертензивных кризах.

21.2. СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ренин-ангиотензиновая система – физиологическая гуморальная система регуляции сосудистого тонуса, с повышением активности которой часто связано развитие гипертонической болезни. Под влиянием ренина, который выделяется юкстагломерулярными клетками почек, из ангиотензиногена образуется ангиотензин I. При участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) ангиотензин I превращается в ангиотензин II (АТII), который оказывает мощное сосудосуживающее действие. Кроме того, ангиотензин II увеличивает секрецию альдостерона, вызывает изменения стенки артериол (утолщение стенки иужение просвета сосудов) и вызывает другие эффекты, представленные в табл. 21.2.

300 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Таблица 21.2. Физиологические эффекты ангиотензина II, которые опосредуются АТ₁ и АТ₂-рецепторами (по С.Johnson и J.Risvanis)

АТ ₁ -рецепторы	АТ ₂ -рецепторы
Повышение тонуса сосудов	Стимуляция апоптоза
Стимуляция синтеза и секреции альдостерона	Антипролиферативный эффект
Гипертрофия кардиомиоцитов	Рост эндотелиальных клеток
Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки	Расширение сосудов
Усиление периферической норадренергической активности	
Усиление активности центрального звена симпатической нервной системы	
Стимуляция высвобождения вазопрессина	
Снижение почечного кровотока	

Из лекарственных средств, которые снижают активность ренин-ангиотензиновой системы, в основном используются препараты, которые:

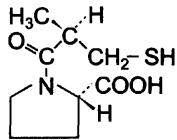
- угнетают секрецию ренина (β -адреноблокаторы);
- нарушают образование ангиотензина II (ингибиторы АПФ, ингибиторы вазопептидаз);
- препятствуют действию ангиотензина II (блокаторы ангиотензиновых АТ₁-рецепторов).

1) Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ): каптоприл (Капотен), периндоприл (Престариум), эналаприл (Ренитек, Энап, Эднит), рамиприл (Тритаце), фозиноприл (Моноприл).

Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, в результате уменьшается сосудосуживающий эффект; уменьшается высвобождение норадреналина из окончаний симпатических волокон; уменьшается секреция альдостерона корой надпочечников; увеличивается содержание брадикинина, благодаря уменьшению его инактивации АПФ.

Брадикинин, стимулируя В₂-кининовые рецепторы эндотелия сосудов, приводит к быстрому высвобождению простациклина и других сосудорасширяющих веществ из эндотелия, которые вызывают расслабление гладких мышц.

Ингибиторы АПФ применяют при артериальной гипертензии (в особенности они эффективны при повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы) и хронической сердечной недостаточности.



Каптоприл

Каптоприл был первым препаратом среди ингибиторов АПФ. При ингибировании АПФ уменьшается превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который является мощным вазоконстриктором. Ингибирование АПФ также способствует увеличению концентрации брадикинина, который обладает сосудорасширяющей активностью. При применении каптоприла происходит расширение артериальных сосудов и некоторое расширение вен, снижение артериального давления, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце.

Снижение концентрации ангиотензина II в крови приводит к уменьшению секреции альдостерона и уменьшению задержки в организме натрия и воды, что также способствует гипотензивному действию каптоприла.

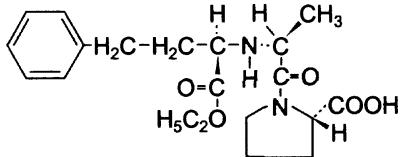
Каптоприл применяют при артериальной гипертензии (в особенности, он эффективен при повышенном содержании ренина) и хронической сердечной недостаточности.

При приеме внутрь каптоприл хорошо всасывается из ЖКТ (всасывание препарата из ЖКТ в присутствии пищи уменьшается до 30–55%). Гипотензивный эффект развивается через 30–60 мин и сохраняется 4–8 ч.

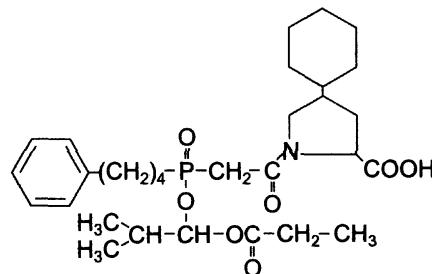
Из побочных эффектов наблюдаются сухой кашель (связан с повышением уровня брадикинина), гиперкалиемия (связана со снижением уровня альдостерона), протеинурия, головная боль, головокружение, кожная сыпь, возможен ангионевротический отек.

Эналаприл не содержит сульфидильной группы, с которой связывают некоторые побочные эффекты каптоприла. Являясь пролекарством, эналаприл в организме гидролизуется с образованием эналаприлата, который ингибирует АПФ и оказывает гипотензивное действие, отличается продолжительным действием (24 ч). Эналаприл хорошо всасывается при приеме внутрь, прием пищи не влияет на процесс всасывания препарата. Побочные эффекты такие же, как у каптоприла, но отмечаются реже.

Фозиноприл (Моноприл) представляет собой пролекарство, содержащее в своей структуре атом фосфора. Медленно и не полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность препарата составляет 30%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – фозиноприлата, который оказывает пролонгированное действие (до 24 ч).



Эналаприл



Фозиноприл

Периндоприл, рамиприл сходны по действию с эналаприлом и фозиноприлом.

2) Ингибиторы вазопептидаз

Омапатрилат – первый представитель нового класса – ингибиторов вазопептидаз. Этот класс препаратов открывает принципиально новую возможность лечения гипертензии. Омапатрилат блокирует АПФ и нейтральную эндопептидазу, которая инактивирует эндогенные пептиды, обладающие сосудорасширяющими свойствами. Таким образом, омапатрилат, ингибируя активность сосудосуживающей ренин-ангиотензиновой системы и повышая действие вазодилатирующих систем, способствует устранению дисбаланса между прессорными и депрессорными влияниями.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет 30%, прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Пик плазменной концентрации достигается через 2 ч после приема препарата внутрь. Выводится с мочой в виде метаболитов; $t_{1/2}$ равен 14–19 ч. Продолжительность действия более 24 ч,

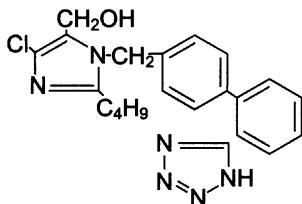
302 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

принимают 1 раз в сутки. Омапатрилат эффективно снижает артериальное давление. Препарат рекомендован для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Из побочных эффектов отмечаются головная боль, кашель, кожные высыпания, диарея.

3) *Блокаторы ангиотензиновых АТ₁-рецепторов:* лозартан (Козаар), ирбесартан (Апровель), валсартан.

Препараты этой группы препятствуют действию ангиотензина II на АТ₁-рецепторы сосудов (расширяют сосуды), коры надпочечников (уменьшают выделение альдостерона) и устраниют другие эффекты ангиотензина II. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы АТ₁-рецепторов не влияют на уровень брадикинина, с накоплением которого связывают такие побочные эффекты, как кашель и ангионевротический отек. Препараты этой группы отличаются хорошей переносимостью. Применяют эти препараты для длительного лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

Лозартан – производное имидазола, является конкурентным антагонистом ангиотензиновых АТ₁-рецепторов в различных тканях, уменьшает тонус сосудов, уменьшает секрецию альдостерона, увеличивает экскрецию натрия и диурез, снижает артериальное давление.



Лозартан

Лозартан быстро всасывается при приеме внутрь; биодоступность составляет 30–35%. Метаболизируется в печени; основной метаболит проявляет фармакологическую активность. $t_{1/2}$ лозартана равен 1,5–2 ч, а его метаболита – 6–9 ч. Из побочных эффектов следует отметить: головокружение, усталость, кашель.

Ирбесартан является производным лозартана и в 2,5 раза прочнее связывается с АТ₁, чем лозартан. Эффективнее лозартана снижает артериальное давление, гипотензивный эффект сохраняется 24 ч и более.

21.3. СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ СРЕДСТВА МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Основным механизмом гипотензивного действия этого класса препаратов является снижение тонуса гладких мышц и расширение сосудов. Снижение тонуса сосудов достигается за счет различных механизмов: блокады кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов, активации калиевых каналов этих клеток, за счет действия на гладкомышечные клетки оксида азота, который высвобождается из молекулы вещества и др. Выделяют следующие группы сосудорасширяющих средств миотропного действия.

1) *Блокаторы кальциевых каналов* (см. разд. 20.1. «Антиангинальные средства»)

Ионы кальция имеют значение в сопряжении механизма возбуждение-сокращение в гладкомышечных клетках сосудов. При деполяризации мембранны ионизированный кальций поступает внутрь клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, что приводит к повышению концентрации цитоплазматического кальция, который в комплексе с кальмодулином активирует

киназу легких цепей миозина. В результате повышается фосфорилирование легких цепей миозина, что способствует взаимодействию актина с миозином и сокращению гладких мышц. Нарушение проникновения ионов кальция внутрь клетки препятствует этому процессу и приводит к снижению тонуса сосудов и к гипотензии.

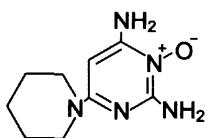
Среди блокаторов кальциевых каналов наибольшим сродством к гладкомышечным клеткам сосудов обладают производные дигидропиридина: нифедипин, нитрендипин, исрадипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин и др.

Производные дигидропиридина являются мощными вазодилататорами, расширяют артериальные сосуды, вследствие чего снижают артериальное давление, в результате возникает рефлекторная тахикардия.

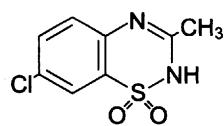
Нифедипин вызывает быстрый гипотензивный эффект, препарат рекомендуют для быстрого снижения артериального давления сублингвально или внутрь; при сублингвальном приеме он оказывает гипотензивное действие уже через 15 мин, что позволяет применять нифедипин при гипертензивных кризах. Действие нифедипина продолжается 6–8 ч. Короткодействующие формы нифедипина (Коринфар, Фенигидин и др.) не рекомендованы для систематического применения. В этом случае применяют пролонгированные препараты нифедипина (Коринфар ретард, Кордафлекс ретард, Адалат СП и др.) с замедленным высвобождением действующего вещества (действуют в течение 12 или 24 ч). Для систематического лечения гипертонической болезни применяют дигидропиридиновые производные длительного действия амлодипин (Норваск), фелодипин (Плендил), лацидипин (Лаципил). Эти препараты назначают 1 раз в сутки (продолжительность действия 24 ч). Побочные эффекты производных дигидропиридиана: тошнота, головокружение, рефлекторная тахикардия, отеки лодыжек.

Верапамил и другие производные фенилалкиламина, а также дилтиазем (производное бензотиазепина) вследствие большого сродства к кардиомиоцитам снижают силу и частоту сердечных сокращений (уменьшают сердечный выброс), что является существенным компонентом их гипотензивного действия. Кроме того, они оказывают сосудорасширяющее миотропное действие – умеренно расширяют артериальные сосуды, что также приводит к снижению артериального давления. В качестве антигипертензивных средств эти препараты используются реже, чем производные дигидропиридиана. Верапамил в основном применяется в качестве антиаритмического и антиангинального средства. Побочные эффекты верапамила: тошнота, головокружение, брадикардия, сердечная недостаточность, затруднение атриовентрикулярной проводимости, отеки лодыжек, констipation.

б) Активаторы калиевых каналов: миноксидил (Лонитен), диазоксид (Гиперстат).



Миноксидил



Диазоксид

Активаторы калиевых каналов, используемые в качестве гипотензивных средств, способствуют открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов в мембранах гладкомышечных клеток артерий. Это приводит к усилинию выхода ионов калия и развитию гиперполяризации мембранны гладкомышечных клеток. Гиперполяризация мембранны препятствует открытию потенциалзависимых кальциев-

304 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

вых каналов, вследствие чего снижается внутриклеточная концентрация ионов кальция. В результате уменьшается тонус сосудов и снижается артериальное давление.

Миноксидил является сильным сосудорасширяющим средством, однако в экспериментах *in vitro* не проявляет активности. Его основные эффекты связывают с образованием активного метаболита – миноксида сульфата, воздействующего на калиевые каналы в мембранах гладкомышечных клеток сосудов. Препарат применяют при тяжелых формах гипертензии, резистентных к другим антигипертензивным препаратам. Миноксидил действует быстро уже в первые дни лечения. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 ч.

Побочные эффекты: задержка натрия и воды, появление отеков; увеличение силы и частоты сердечных сокращений, головная боль; гипертрихоз. Препарат рекомендуют назначать в комбинации с диуретиками и β -блокаторами.

Дизоксид используют для купирования гипертензивных кризов. Вводят внутривенно быстро, так как более 90% препарата связывается с белками плазмы. После введения гипотензивное действие развивается через 1 мин, максимальный эффект достигается через 2–5 мин. Длительность гипотензивного действия достигает 12 ч. Препарат задерживает в организме натрий и воду, а также мочевую кислоту, вызывает тахикардию, гипергликемию.

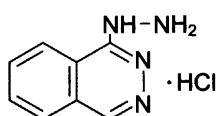
3) *Миотропные препараты с другими механизмами действия:* натрия нитропруссид (Ниприд), гидралазин (Апрессин), бендазол (Дибазол), магния сульфат.

Натрия нитропруссид относится к миотропным средствам, влияющим на гладкомышечные клетки резистивных (артериальных) сосудов и на емкостные (венозные) сосуды.



Натрия нитропруссид

Нитропруссид натрия рассматривают как донатор NO. Оксид азота (NO) выделяется из препарата и, активируя цитозольную гуанилатциклазу, вызывает повышение содержания цГМФ, что приводит к снижению концентрации ионов кальция в клетке и снижению тонуса сосудов. Нитропруссид натрия применяется для быстрого снижения АД при гипертензивных кризах, при острой сердечной недостаточности, для управляемой гипотензии при хирургических операциях. При одномоментном введении гипотензивное действие нитропруссида натрия продолжается в течение 1–2 мин, поэтому его вводят внутривенно капельно. Выводится препарат почками. Побочные эффекты: рефлекторная тахикардия, головная боль, мышечные подергивания и др.



Гидралазин

Гидралазин действует преимущественно на гладкомышечные клетки артериол и мелкие артерии, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление и понижается артериальное давление. При этом рефлекторно увеличивается частота сердечных сокращений, ударный и минутный объем сердца.

Препарат принимают внутрь и вводят внутривенно. Гидralазин хорошо всасывается из ЖКТ (около 90%), но метаболизируется при первом прохождении через печень. Скорость метаболизма гидralазина (активность метаболизирующего фермента) обусловлена генетически и значительно варьирует. Поэтому биодоступность гидralазина при приеме внутрь составляет около 30% у медленных ацетилаторов и 10% – у быстрых ацетилаторов. Максимальный эффект при приеме препарата внутрь достигается через 1–2 ч. Метаболизируется в печени с образованием нескольких активных метаболитов. Продолжительность действия препарата обычно составляет 6–8 ч. Из побочных эффектов отмечаются тахикардия, задержка натрия и воды, отеки, диарея, анорексия, тошнота, рвота, головная боль. При передозировке возможно развитие синдрома, подобного системной красной волчанке.

Дигидралазин сходен по свойствам с гидralазином, входит в состав таблеток Адельфан-эзидрекс.

Прямое миотропное действие на гладкие мышцы сосудов оказывают также бендазол и магния сульфат. Препараты расширяют сосуды, снижают артериальное давление, но гипотензивный эффект непродолжительный и выражен умеренно. Бендазол (Дибазол) применяют обычно в комбинации с другими антигипертензивными средствами, а сульфат магния используют для внутримышечного введения при гипертензивных кризах (при внутривенном введении существует риск угнетения дыхательного центра).

21.4. МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

При лечении артериальной гипертензии часто используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики. Диуретики вызывают гипотензивный эффект вначале за счет снижения объема циркулирующей крови, что приводит к снижению сердечного выброса. Сердечный выброс вскоре восстанавливается, а артериальное давление остается сниженным за счет уменьшения общего периферического сопротивления. Для быстрого снижения артериального давления применяют фуросемид (Лазикс), при длительном лечении гипертонической болезни – гидрохлоротиазид (Дихлотиазид, Гипотиазид), хлорталидон (Оксодолин) и др. Применяют также антагонист альдостерона спironолактон (Альдактон), который в отличие от тиазидных, тиазидоподобных и петлевых диуретиков не вызывает гипокалиемии (может вызвать гиперкалиемию). Диуретики применяются чаще всего вместе с другими антигипертензивными средствами, а также в виде комбинированных таблеток, содержащих два диуретика с разными механизмами действия (подробнее см. гл. 28 «Мочегонные средства»).

Комбинированные антигипертензивные препараты фиксированного состава
Адельфан – таблетки, содержащие резерпина 0,0001 г и дигидралазина 0,01 г.
Адельфан-эзидрекс содержит резерпина 0,0001 г, дигидралазина – 0,01 г и дихлотиазида – 0,01 г.

Адельфан-эзидрекс-К содержит также калия хлорида 0,6 г в одном драже.
Кристепин-драже содержит резерпина 0,0001 г, дигидроэргокристина 0,0005 г, клопамида (бринердин) – 0,005 г.
Трирезид-К – таблетки, содержащие резерпина 0,0001 г, дигидралазина сульфат – 0,01 г, гидрохлоротиазида – 0,01 г с дополнительным содержанием калия хлорида 0,35 г.

306 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Взаимодействие антигипертензивных средств с другими лекарственными средствами

Антигипертензивные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Клонидин	Препараты, угнетающие ЦНС	Усиление депрессивного эффекта
Гуанфацин Метилдофа	Трициклические антидепрессанты, средства, угнетающие аппетит, НПВС, симпатомиметики	Уменьшение гипотензивного эффекта препаратов
Миноксидил Диазоксид Гидralазин	Нитраты	Сильный гипотензивный эффект (постоянное наблюдение за больными)
	НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Ингибиторы АПФ	НПВС	Снижение гипотензивного действия
	Средства, угнетающие костный мозг	Высокий риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза
	Препараты лития	Повышение концентрации лития в сыворотке крови
Лозартан	Диуретики	Усиление гипотензивного эффекта
	НПВС, симпатомиметики	Снижение гипотензивного эффекта

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Клонидин (Clonidinum)	Клофелин, Гемитон, Катапрессан	Таблетки по 0,000075 и 0,00015 г; ампулы по 1 мл 0,01% раствора для инъекций; растворы (глазные капли) 0,125%, 0,25% и 0,5%	Гипотензивную терапию начинают с приема таблеток по 0,075 мг за 40–60 мин до еды 2–4 раза в день. При отсутствии эффекта дозу повышают на 1/2 таблетки через каждые 1–2 дня до 0,3 мг на прием. Препарат снижает психомоторную реакцию! Прием алкоголя на фоне лечения приводит к коллапсу! При резкой отмене препарата развивается «синдром отмены» с резким повышением АД. Отмену препарата производить в течение 7–10 дней
Гуанфацин (Guanfacinum)	Эстулик	Таблетки по 0,0005, 0,001 и 0,002 г	Принимать внутрь, начиная с дозы 1 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Выраженный гипотензивный эффект развивается через неделю после начала лечения. Через 3–6 дней после начала лечения возможно развитие толерантности к препарату

Окончание таблицы

1	2	3	4
Метилдофа (Methyldopa)	Допегит	Таблетки по 0,125, 0,25 и 0,5 г	Принимать натощак за 30–40 мин до еды. Гипотензивный эффект развивается медленно. При длительном применении возможно развитие депрессии
Моксонидин (Moxonidinum)	Физиотенз, Цинт	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0002, 0,0003 и 0,0004 г	Дозировка подбирается индивидуально, принимают, начиная с 0,2 мг 1 раз в сутки во время или после еды, запивая небольшим количеством воды, с увеличением дозы до 0,4 мг. Не рекомендуется резко прекращать прием препарата. Возможно ослабление реакции при вождении автомобиля
Каптоприл (Captoprilum)	Капотен, Тензиомин	Таблетки по 0,025, 0,05 и 0,1 г	Обычно принимают натощак по 0,0125–0,05 г 3 раза в сутки за 1 ч до еды. Пропущенную дозу принять как можно скорее. Не принимать двойную дозу. После приема первой дозы возможно головокружение. Возможно ослабление реакции при вождении автомобиля
Эналаприл (Enalaprilum)	Рените克, Энап	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,02 г	Назначается 1 раз в сутки (при недостаточном эффекте – 2 раза в сутки) независимо от приема пищи
Лозартан (Losartanum)	Козаар	Таблетки по 0,05 и 0,1 г; капсулы по 0,1 г	Принимают 1 раз в сутки натощак, запивая достаточным количеством воды
Миноксидил (Minoxidilum)	Лонитен	Таблетки по 0,005 г	Принимать внутрь, начиная с дозы 1–2,5 мг 1–2 раза в сутки независимо от приема пищи; затем дозу можно увеличить до 40 мг в сутки. Возникающая при приеме препарата рефлекторная тахикардия корректируется приемом β-адреноблокаторов. У пациентов пожилого возраста возможна гипотермия
Гидралазин (Hydralazinum)	Апрессин, Депрессан	Таблетки по 0,03 и 0,06 г; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,09 и 0,12 г	Доза подбирается индивидуально. Обычная доза – от 0,03 г 3–4 раза в день до 0,06 г 3–5 раз в день за 30–40 мин до еды. Пропущенную дозу принять как можно скорее. Не принимать двойную дозу

Глава 22.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА)

Препараты, повышающие артериальное давление, применяются при лечении артериальной гипотензии. Гипотензия может быть как хронической, так и острой (шок, коллапс, острая кровопотеря). Хроническая гипотензия (системическое АД менее 105 мм рт.ст.) может проявляться в виде первичной идиопатической гипотензии и вторичной гипотензии (требующей медикаментозного лечения).

Основные причины развития гипотензии – снижение сердечного выброса и/или снижение общего периферического сопротивления. Поэтому при артериальной гипотензии применяют средства:

- повышающие сердечный выброс и тонус периферических сосудов
 - адреномиметики: эpineфрина гидрохлорид (Адреналина гидрохлорид)
- повышающие преимущественно тонус периферических сосудов
 - а) адrenomиметики: норэпинефрина гидратрарат (Норадреналина гидратрарат), фенилэфрин (Мезатон);
 - б) ангиотензинамид (Гипертензин).

Адреномиметики применяют при острой артериальной гипертензии, вводят внутривенно (в виде инфузии), фенилэфрин также вводят подкожно или внутримышечно. Адреналин является высокоэффективным средством при анафилактическом шоке (см. разд. 9.1.1. «Адреномиметики»).

Ангиотензинамид является амидом ангиотензина II, стимулирует ангиотензиновые рецепторы артериол, оказывая сильное и быстрое сосудосуживающее действие (по активности превосходит адреналин). Наиболее сильно суживаются сосуды внутренних органов, кожи и почек. Стимулирующее влияние ангиотензинамида на продукцию альдостерона приводит к задержке в организме натрия и воды, увеличению объема экстраплазматической жидкости, повышению артериального давления. Под влиянием ангиотензинамида увеличивается выделение адреналина из мозгового вещества надпочечников; препарат также стимулирует сосудодвигательный центр и симпатические ганглии.

Препарат применяют при острой артериальной гипотензии, вводят внутривенно, действует он кратковременно. Поскольку 50% введенной дозы, повидимому, разрушается за один кругооборот крови, препарат вводят инфузционно с определенной скоростью для обеспечения необходимого уровня артериального давления. Побочные эффекты: аллергические реакции, брадикардия, головные боли.

В определенных случаях могут применяться кардиотонические средства: сердечные гликозиды, дофамин (см. гл. 18 «Кардиотонические средства»).

При гиповолемической форме гипотензии (например, при кровопотере) применяют переливание крови, крове- и плазмозаменители или изотонический раствор хлорида натрия. (см. гл. 45 «Плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства»).

При хронической гипотензии возможно применение кофеина, никетамида (см. разд. 15.6. «Психостимуляторы», гл. 16. «Аналептики»), эфедрина (см. разд. 9.1.2. «Симпатомиметики»), препаратов общетонизирующего действия (препараты лимонника, элеутерокока, женьшеня и др.).

Глава 23.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Различают острые и хронические нарушения мозгового кровообращения.

Острые нарушения мозгового кровообращения могут возникать вследствие спазма, тромбоза или эмболии сосудов мозга (*ишемический инсульт*), например на фоне атеросклеротического поражения сосудов (особенно стеноза сонных и позвоночных артерий). Другой формой острого нарушения мозгового кровообращения являются кровоизлияния в мозг (*геморрагический инсульт*), причиной которых могут быть артериальная гипертензия, разрыв аневризмы и др. При продолжительной и выраженной ишемии развивается некроз тканей мозга.

Хронические нарушения мозгового кровообращения обычно связаны с возрастными изменениями, в том числе с атеросклерозом сосудов, артериальной гипертензией, нарушениями метаболических процессов в тканях мозга. При этом наблюдаются постепенное расстройство памяти, нарушения интеллекта, другие изменения в психической сфере, двигательные нарушения.

Одним из основных способов профилактики и лечения хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения является применение средств, которые расширяют сосуды мозга (увеличивают мозговой кровоток), в меньшей степени влияя на системную гемодинамику. Эти препараты могут также использоваться для лечения остаточных явлений после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (в основном после ишемических инсультов). К таким препаратам относятся некоторые блокаторы кальциевых каналов (*нимодипин*, *циннаризин*), производные алкалоидов барвинка (*винпоцетин*), производные ГАМК (*никотиноил-гамма-аминомасляная кислота*), некоторые производные алкалоидов спорыньи (*ницерголин*), производные никотиновой кислоты (*ксантинола никотинат*) и др. Из этих препаратов преимущественное (более избирательное) действие на сосуды мозга оказывают *нимодипин*, *винпоцетин* и производные ГАМК. *Ницерголин*, *ксантинола никотинат*, *циннаризин* расширяют также периферические сосуды и могут применяться при нарушениях периферического кровообращения (болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия и др.).

Некоторые препараты могут улучшать мозговое кровообращение не только за счет расширения кровеносных сосудов, а также за счет улучшения реологических свойств крови, как например, *циннаризин*, *винпоцетин*, *пентоксифиллин* и др.

Блокаторы кальциевых каналов

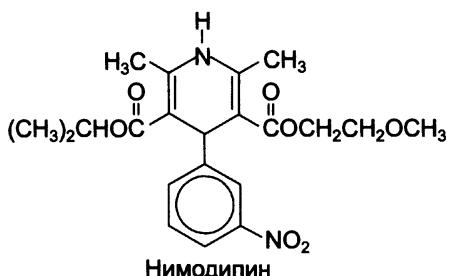
Нимодипин (*Нимотоп*), **циннаризин** (*Стугeron*). Нимодипин и циннаризин блокируют поступление ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов мозга, что приводит к снижению тонуса сосудов.

Нимодипин – блокатор кальциевых каналов, производное 1,4-дигидропиридина преимущественно расширяет артериолы мозга и увеличивает мозговой кровоток без значительного снижения системного артериального давления. Может предотвращать или устранять спазм сосудов мозга.

Нимодипин применяют для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения (после перенесенной острой ишемии мозга, при хро-

310 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

нической ишемии мозга). Нимодипин – единственный препарат этой группы, который может использоваться для уменьшения неврологических нарушений после перенесенного субарахноидального кровоизлияния. Препарат назначают внутрь (быстро и полностью всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–1 ч), а при острой ишемии мозга внутривенно капельно.

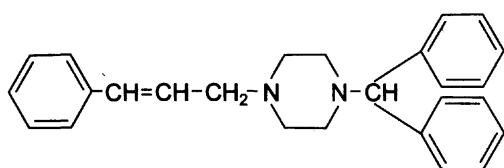


Нимодипин

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты нимодипина – снижение системного артериального давления (при внутривенном введении), рефлекторная тахикардия. Реже отмечаются чувство жара и гиперемия лица, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности трансаминаз печени и снижение функции почек. Препарат практически не влияет на сократимость миокарда.

Поливинилхлорид хорошо абсорбирует нимодипин, поэтому его можно хранить только в упаковке из полиэтилена. Срок хранения инфузионного раствора при рассеянном дневном свете или искусственном освещении – не более 10 ч.

Циннаризин – блокатор кальциевых каналов, имеющий тропность к артериолам головного мозга, снижает реакцию гладкомышечных клеток сосудов на эндогенные сосудосуживающие вещества (catecholamines, брадикинин, ангиотензин, вазопрессин и др.), умеренно расширяет периферические сосуды. Реологические эффекты циннаризина заключаются в повышении способности эритроцитов к деформации и уменьшению повышенной вязкости крови. Это приводит к улучшению микроциркуляции в ишемизированных участках мозга.



Циннаризин

Циннаризин применяется при остаточных явлениях после инсульта и черепно-мозговых травм, для профилактики и лечения нарушений периферического кровообращения. Помимо влияния на мозговой кровоток, циннаризин проявляет умеренную антигистаминную активность. Препарат уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата, вследствие чего его применяют для профилактики морской и воздушной болезни (болезни движения), назначают по 25 мг за 30 мин до предстоящей поездки, при необходимости повторно через 6 ч.

Побочные эффекты могут проявиться сухостью во рту, сонливостью, диспептическими явлениями. При длительном применении рекомендуется проведение контрольного обследования функции печени, почек, картины периферической крови.

Производные алкалоидов барвинка

Винпоцетин (Кавинтон) – полусинтетическое производное алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинке (*Vinca minor L.* и *Vinca erecta*), расширяет преимущественно сосуды мозга. Миотропное спазмолитическое действие препарата связывают с ингибицированием фосфодиэстеразы, что способствует накоплению в гладкомышечных клетках цАМФ. Винпоцетин не вызывает феномена «обкрадывания»; не влияя на кровоснабжение интактных областей, он усиливает кровоснабжение ишемизированных участков мозга. Винпоцетин улучшает мозговое кровообращение (микроциркуляцию) не только вследствие расширения сосудов мозга, но также за счет повышения способности эритроцитов к деформации, что приводит к снижению повышенной вязкости крови и за счет уменьшения агрегации тромбоцитов. Кроме того, винпоцетин повышает устойчивость мозга к гипоксии, повышает утилизацию кислорода, усиливает поглощение и метаболизм глюкозы с его переключением на энергетически более выгодный, аэробный путь окисления.

Винпоцетин показан при хронической недостаточности мозгового кровообращения, состояниях после инсульта, при неврологических и психических нарушениях у больных с цереброваскулярной недостаточностью, при сосудистых заболеваниях глаз и снижении остроты слуха сосудистого или токсического генеза. Назначают внутрь в течение длительного времени. При необходимости вводят внутривенно капельно.

Побочные эффекты проявляются снижением артериального давления, тошнотой и головокружением. При быстром внутривенном введении возможны тахикардия, экстрасистолия, замедление внутрижелудочковой проводимости.

Производные алкалоидов спорыньи

Ницерголин (Сермион) – синтетическое производное алкалоидов спорыньи, с присоединенным бромзамещенным остатком никотиновой кислоты. Соудорасширяющий эффект препарата связан с α -адреноблокирующим и прямым миотропным действием. Расширяет артериолы головного мозга и периферические сосуды. Улучшает мозговой, легочный, почечный кровоток и кровоснабжение в конечностях.

Применяется при нарушениях мозгового кровообращения на фоне атеросклероза и тромбоэмболии, при расстройствах периферического кровообращения и др. Вводят внутрь и парентерально. При приеме внутрь в терапевтических дозах не влияет на артериальное давление, после внутривенного введения возможен гипотензивный эффект. Из побочных эффектов также возможны головокружение, зуд, диспепсические расстройства.

Производные никотиновой кислоты

Никотиновая кислота оказывает выраженное соудорасширяющее действие как на периферические сосуды, так и на сосуды мозга. Сама никотиновая кислота плохо переносится (см. гл. 24), поэтому при нарушениях мозгового кровообращения используют ее производные с менее выраженными побочными эффектами.

Ксантина никотинат (Компламин) в своей структуре имеет элементы никотиновой кислоты и теофиллина. Препарат расширяет периферические

312 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

сосуды и сосуды мозга, улучшает как периферическое, так и мозговое кровообращение, уменьшает явления гипоксии мозга, несколько снижает агрегацию тромбоцитов. Препарат применяется при нарушениях периферического и мозгового кровообращения, связанных с атеросклерозом сосудов мозга.

Никотиноил-гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) относится к группе производных ГАМК (см. разд. 15.7. «Ноотропные средства»), сочетает структуру ГАМК и никотиновой кислоты, преимущественно расширяет сосуды мозга.

Производные ксантина

Пентоксифиллин (Трентал, Агапурин) по химической структуре близок к теофиллину, блокирует аденоzinовые рецепторы и, являясь ингибитором фосфодиэстеразы, повышает содержание цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, с чем связывают его умеренное сосудорасширяющее действие. Препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов (см. разд. 27.1) повышает эластичность оболочки эритроцитов, снижает вязкость крови, улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям.

При внутривенном введении пентоксифиллина дополнительно приводит к увеличению коллатерального кровообращения с увеличением объема протекающей крови через единицу сечения и к возрастанию содержания АТФ в клетках головного мозга.

Пентоксифиллин показан при ишемических формах нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения. Препарат принимают внутрь после еды 3 раза в день. Пролонгированные формы назначают 2 раза в сутки. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, проглатывают целиком, запивая небольшим количеством воды. При необходимости препарат вводят внутривенно капельно.

Побочные эффекты проявляются тошнотой, рвотой, чувством жара и гиперемией кожи лица и верхней части грудной клетки, кровотечениями из сосудов кожи и слизистых оболочек, аллергическими реакциями, при внутривенном введении – снижением артериального давления.

Передозировка пентоксифиллина вызывает снижение артериального давления, повышение температуры тела, потерю сознания, судороги, желудочно-кишечное кровотечение. Лечение передозировки: промывание желудка с активированным углем, поддержание дыхания и артериального давления.

При ишемических нарушениях мозгового кровообращения применяется комбинированный препарат и н с и е н о н (Интестенон), в состав которого входят гексобендин (оказывает спазмолитическое и коронарорасширяющее действие), этамиван (стимулирует ЦНС, оказывает аналгетическое действие), этофиллин (гидроксиэтилтеофиллин, улучшает мозговой кровоток).

Для предупреждения нарушений мозгового кровообращения, связанных с тромбозом сосудов мозга, в том числе для профилактики ишемического инсульта, можно назначать антиагреганты – ацетилсалациловую кислоту, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, а также антикоагулянты (см. гл. 27 «Средства, влияющие на тромбообразование»). Однако эти препараты могут вызывать внутричерепные кровоизлияния и противопоказаны при опасности возникновения геморрагического инсульта.

Другим направлением в терапии ишемии мозга является применение *нейропротекторов*, препаратов, которые повышают устойчивость нейронов к гипок-

сии. К нейропротекторам относятся вещества из различных фармакологических групп с различными механизмами действия. Так, натрия оксибутират повышает устойчивость мозга к гипоксии (оказывает влияние на метаболизм мозга). Нейропротекторное действие оказывают вещества, которые устраниют эффекты возбуждающих аминокислот (антагонист NMDA-рецепторов дизоцилпин). Блокаторы кальциевых каналов не только улучшают мозговое кровообращение, но и оказывают нейропротекторное действие, связанное с уменьшением входа ионов кальция в клетки мозга. Есть данные о нейропротекторных свойствах винпоцетина.

Средства, применяемые при мигрени

Мигрень проявляется периодическими приступами односторонней пульсирующей головной боли (продолжительностью в среднем от 4 до 72 ч), при этом могут возникать тошнота, рвота, зрительные и слуховые нарушения и другие характерные симптомы. Приступы могут повторяться в течение многих лет с периодичностью 1–4 раза в мес. Заболевание связывают с нарушением регуляции тонуса сосудов мозга, природа заболевания до конца остается невыясненной. Получены данные о роли серотонинергической системы в патогенезе мигрени.

Для устранения боли при приступах мигрени применяют неопиоидные анальгетики (ацетаминофен), а также ацетилсалicyловую кислоту, ибупрофен и некоторые другие НПВС. Из веществ, влияющих на мозговое кровообращение, для купирования острых приступов мигрени используют суматриптан и алкалоиды спорыни.

Суматриптан (Имигран) – синтетическое производное триптамина, селективный агонист центральных серотониновых 5-HT_{1D}-рецепторов, локализованных преимущественно в сосудах головного мозга; со стимуляцией этих рецепторов связывают вазоконстрикторное действие препарата в отношении сосудов мозга.

Суматриптан уменьшает чрезмерную пульсацию мозговых сосудов и связанную с этим головную боль. Кроме того, стимулируя пресинаптические серотониновые рецепторы, суматриптан уменьшает высвобождение вещества Р, с чем также может быть связано уменьшение болевых ощущений.

Используется для купирования приступов мигрени, в особенности у больных, не реагирующих на ненаркотические анальгетики. Препарат вводят внутрь, подкожно и интраназально. Биодоступность при введении внутрь составляет 14%, эффект развивается через 30 мин, при подкожном введении – через 10 мин, продолжительность действия – около 12 ч.

Суматриптан может вызвать спазм коронарных сосудов, в связи с чем его не рекомендуется назначать при ишемической болезни сердца. Из других побочных эффектов отмечаются тошнота, рвота, нарушение вкуса, головокружение, утомляемость. Противопоказан при заболеваниях печени, беременности и лактации, в детском (до 18 лет) и пожилом (старше 65 лет) возрасте.

Для купирования приступов мигрени применяются алкалоиды спорыни (эргофамин) и их дигидрированные производные (дигидроэрготамин). Дигидроэрготамина мезилат (Дигидергот) стимулирует серотониновые рецепторы, в особенности 5-HT_{1D}-рецепторы, используется в виде назального спрея для быстрого купирования приступа мигрени. Для устранения рвоты, возникающей при мигрени, назначают противорвотные средства (метоклорпрамид). Для профилактики приступов мигрени применяют антагонист серотониновых 5-HT₂-рецепторов

314 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

метисергид, а также β -адреноблокаторы (пропранолол), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), противоэpileптические средства (карбамазепин, клоназепам).

Взаимодействие средств, применяемых при нарушении мозгового кровообращения, с другими лекарственными средствами

Средства, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Нимодипин	Циметидин Индометацин и другие НПВС β -Адреноблокаторы Симпатолитики	Замедление метаболизма нимодипина Потенцирование гипотензивного эффекта
Циннаризин	Аминогликозиды Цефалоспорины Фуросемид	Увеличение риска развития хронической почечной недостаточности
	Спирт этиловый Средства, угнетающие ЦНС	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
	Ноотропы Антагипертензивные средства	Усиление эффекта
	Средства, повышающие артериальное давление	Ослабление гипертензивного эффекта
Ницерголин	Гипотензивные, антипсихотические средства, анксиолитики	Потенцирование гипотензивного эффекта
	Антацидные средства, холестирамин	Замедление всасывания ницерголина
Пентоксифиллин	Гипотензивные средства Гепарин, фибринолитические и гипогликемические средства	Потенцирование эффектов взаимодействующих препаратов

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Нимодипин (Nimodipinum)	Бреинал, Дилцерен, Немотан, Нимотоп	Таблетки по 0,03 г в упаковке по 20, 50 и 100 шт. Раствор 0,02% для инфузий во флаконах по 50 мл	Препарат принимают натощак (за 30–40 мин до приема пищи), запивая 100–200 мл воды
Циннаризин (Cinnarizinum)	Стутгерон, Цинарин	Таблетки и капсулы по 0,25 и 0,75 г в упаковке по 50 шт.; капсулы по 0,75 г (стутгерон форте) в упаковке по 20 и 60 шт.; раствор 7,5% во флаконах по 20 мл	Строго соблюдать время приема препарата. Препарат принимается после еды, обычно по 1 таблетке или капсуле 3 раза в день. В первые дни возможен седативный эффект

Окончание таблицы

1	2	3	4
Ницерголин (Nicergolinum)	Сермион	Таблетки по 0,005 г, таблетки, покрытые оболочкой, по 0,01 и 0,03 г	Строго соблюдать время приема препарата. Таблетки принимают 3 раза в день за 1 ч до еды в течение 2 мес.
Суматриптан (Sumatriptanum)	Имигран	Таблетки по 0,05 и 0,1 г	Принимать только во время приступа
Винпоцетин (Vinprocetinum)	Кавинтон Бравинтон	Таблетки по 0,005 г в упаковке по 50 шт.; раствор 0,5% в ампулах по 2 мл	Соблюдать время приема. Принимать по 1 таблетке 3 раза в день за 40–60 мин до еды
Пентоксифиллин (Pentoxifyllinum)	Агапурин Трентал	Таблетки и драже по 0,1, 0,1 и 0,4; таблетки ретард по 0,4 и 0,6 г; раствор 2% в ампулах по 5 мл	Принимать во время еды по 1 таблетке, не разжевывая, 3 раза в день, запивая 100–200 мл воды

Глава 24.

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ УРОВЕНЬ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ (ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Средства, снижающие повышенный уровень атерогенных липопротеинов (ЛП) в плазме крови, применяются с целью предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса.

По определению Комитета экспертов ВОЗ, *атеросклероз* – это вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеинов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (меди) сосудистой стенки. При атеросклерозе поражаются сосуды эластического и мышечно-эластического типа (аорта, сосуды головного мозга, коронарные сосуды сердца), реже сосуды нижних конечностей.

Отмечена прямая зависимость между повышением уровня общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови и смертностью от сердечно-сосудистой патологии.

Холестерин является важным для организма стеролом, так как входит в состав клеточных мембран, используется для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. В организме холестерин в основном синтезируется в печени, а также частично поступает с пищей. Триглицериды используются в организме как источник энергии. Холестерин и триглицериды относятся к высоколипофильным соединениям, поэтому в крови циркулируют в комплексе с полярными липидами и аполипопротеинами, образуя липопротеины. В табл. 24.1. представлены сведения об основных липопротеинах плазмы крови.

ЛПОНП образуются в печени, содержат 10–15% ХС и обогащены триглицеридами. Под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудистой стенки часть триглицеридов ЛПОНП расщепляется и они превращаются в ЛППП, которые затем подвергаются липолизу и превращаются в ЛПНП. ЛПНП содержат порядка 55% ХС и являются основными переносчиками ХС из плазмы крови в перифе-

316 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Таблица 24.1. Основные липопротеины плазмы крови

Липопротеины (ЛП)	Липидный состав	Апопротеины	Роль липопротеинов в организме
Хиломикроны (ХМ)	Холестерин – 2–7% Триглицериды – 80–95% Фосфолипиды – 3–9%	Апо А Апо В-48 Апо С Апо Е	Выполняют транспортные функции в отношении экзогенных триглицеридов. Под действием липопротеинлипазы эндотелия сосудов триглицериды хиломикронов распадаются, высвобождая жирные кислоты и глицерин. Ремнанты хиломикронов, содержащие холестерин, связываются с печеночными ЛП-рецепторами и кatabолизируются в печени
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	Холестерин – 10–15% Триглицериды – 55% Фосфолипиды – 10–20%	Апо В-100 Апо Е Апо С	Обладают атерогенной активностью. Включают главным образом эндогенные триглицериды, которые частично расщепляются под действием липопротеинлипазы эндотелия сосудов, при этом происходит превращение ЛПОНП в ЛППП
Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)	Холестерин – 20–40% Триглицериды – 20–50% Фосфолипиды – 15–25%	Апо В-100 Апо Е	Нестойкие липопротеины, подвергаются липолизу и быстро переходят в ЛПНП, обладают атерогенной активностью
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	Холестерин – 55% Триглицериды – 5–15% Фосфолипиды – 20–25%	Апо-(а) Апо В-100	Ведущая роль в развитии атеросклероза, так как ЛПНП являются основными переносчиками холестерина из плазмы крови к периферическим тканям
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	Холестерин – 15–25% Триглицериды – 5–10% Фосфолипиды – 20–30%	Апо А Апо А1, меньше Апо С и Апо Е	Осуществляют транспорт холестерина из периферических тканей в печень, где холестерин передается в ЛПОНП, являются антиатерогенными

рические ткани. ЛПНП связываются со специфическими ЛПНП-рецепторами на поверхности клеток, после чего происходит эндоцитоз липопротеинов (рис. 24.1).

При гиперлипопротеинемии ЛПНП и их предшественники (ЛППП и ЛПОНП) могут быть атерогенными. ЛПНП проникают в интиму сосудов. Макрофаги способны вызывать окислительную модификацию ЛПНП за счет генерирования активных форм кислорода, что приводит к резкому повышению атерогенности ЛПНП. Макрофаги поглощают окисленные формы ЛПНП, и это приводит к образованию «пенистых» клеток (макрофагов с накопленными в них эфирами холестерина, что придает им цитоплазму вид пены). Распадаясь, «пенистые» клетки способствуют образованию атеросклеротической бляшки.

Самыми мелкими частицами из всех липопротеинов являются ЛПВП, которые содержат 15–25% ХС. ЛПВП играют важную роль в транспорте ХС из тканей в печень, где происходит катаболизм ХС. Поскольку ЛПВП транспортируют

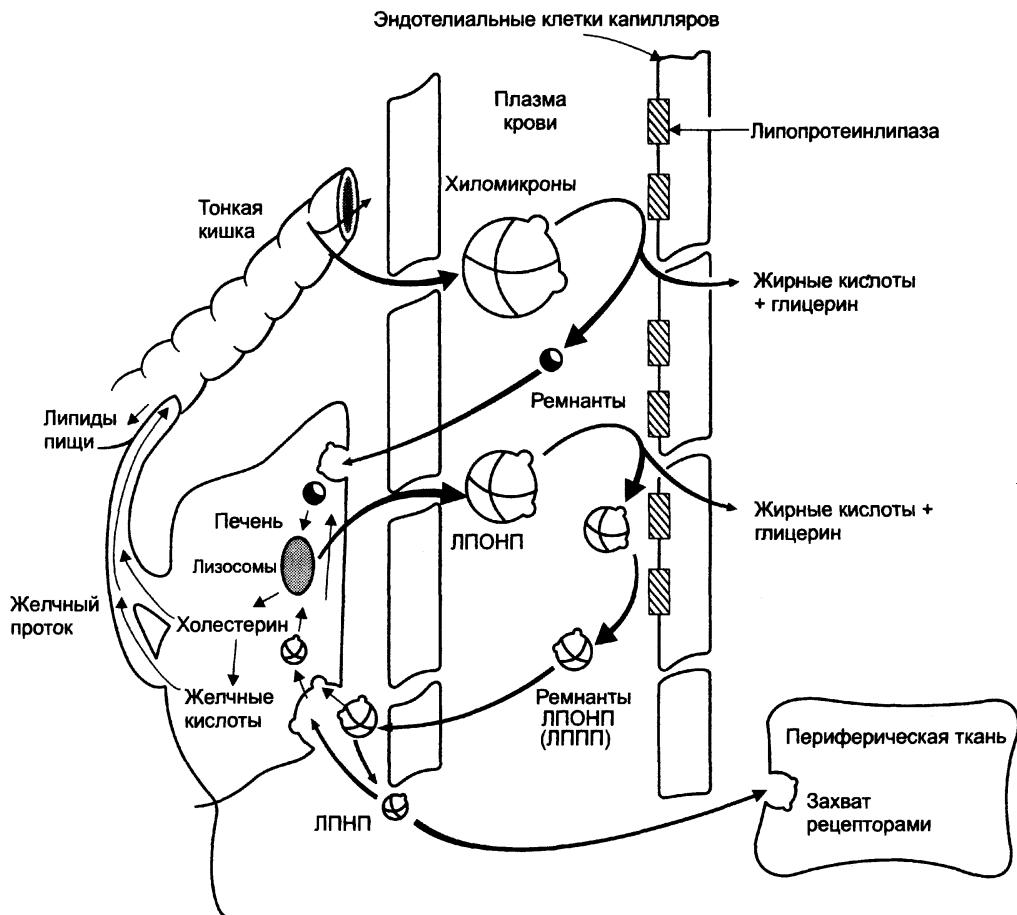


Рис. 24.1. Метаболизм липопротеинов (Из: Craig C.R., Stitzel R.E. Modern Pharmacology with Clinical Applications. — Phil., 2003, с изм.).

избыток холестерина из интимы сосудистой стенки, эти липопротеины обладают антиатерогенной активностью. Кроме того, ЛПВП уменьшают липемию, возникающую после приема пищи, защищают ЛПНП от перекисного окисления и таким образом угнетают захват ЛПНП макрофагами, что тормозит атерогенез.

В патогенезе атеросклероза важное значение имеет увеличение содержания атерогенных липопротеинов. С повышением уровня отдельных липопротеинов связаны следующие типы гиперлипопротеинемий (табл. 24.2).

Таблица 24.2. Характеристика гиперлипопротеинемий

Типы гиперлипопротеинемий	Повышенный уровень липопротеинов
I	Хиломикроны
IIa	ЛПНП
IIb	ЛПНП + ЛПОНП
III	ЛППП
IV	ЛПОНП
V	Хиломикроны + ЛПОНП

318 ♦ ФАРМАКОЛОГИЯ ♦ Частная фармакология

Для снижения риска прогрессирования атеросклероза необходимо использовать лекарственные средства, снижающие в плазме крови уровень атерогенных и повышающих уровень антиатерогенных липопротеинов.

Антигиперлипопротеинемические (гиполипидемические) средства, с помощью которых возможна коррекция липидного обмена при атеросклерозе, классифицируются следующим образом:

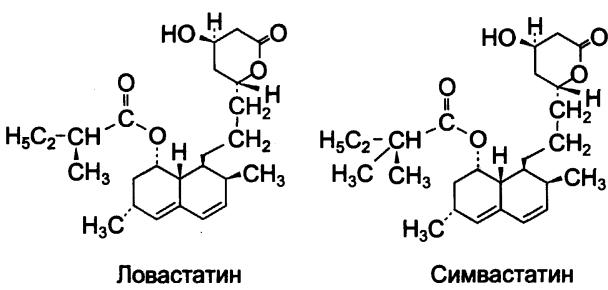
- ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины);
 - секвестранты желчных кислот;
 - препараты никотиновой кислоты;
 - производные фиброевой кислоты (фибраты).

24.1. ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНЫ)

Ловастатин (Мевакор), симвастатин (Зокор), правастатин (Липостат), флувастиatin (Лескол), аторвастиatin (Липримар)

Статины обладают высокой гиполипидемической активностью и представляют одну из наиболее перспективных групп лекарственных средств в профилактике и лечении атеросклероза. Препараты обратимо ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), ключевой фермент синтеза ХС на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате содержание ХС в печени уменьшается, а количество рецепторов ЛПНП на гепатоцитах компенсаторно увеличивается, что приводит к снижению содержания ЛПНП плазмы крови за счет увеличения рецептор-зависимого эндоцитоза ЛПНП. Кроме того, статины способны незначительно уменьшать уровни ЛППП и ЛПОНП и несколько повышать уровень ЛПВП в плазме крови.

Ловастатин получают из гриба *Aspergillus terreus*, а симвастатин и правастатин являются химическими производными ловастатина. Эти статины в своей химической структуре имеют гидроафталеновое кольцо, которое вступает во взаимодействие с ферментом ГМГ-КоА-редуктазой, а также эти соединения имеют оксикислоту в боковой цепи, которая придает сходство с мевалонатом.



Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, так как они представляют собой неактивные лактоны, которые предварительно должны гидролизоваться в β -оксикислоты, чтобы стать фармакологически активными соединениями.

Флавостатин является синтезированным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и по химической структуре отличается от первых трех, так как является производным мевалонолактона, имеет в своей структуре фторфенилиндольную часть, что делает его похожим на коэнзим А, а также имеет боковую цепь, схожую с ме-

валонатом. Правастатин и флувастиatin содержат в своей химической структуре оксикислоты и поэтому они фармакологически активны в исходном состоянии.

Основным показанием для статинов является гиперлипопротеинемия IIa типа (повышенный уровень ЛПНП). Препараты назначают внутрь 1 раз в сутки. Биодоступность статинов при введении внутрь невелика, наиболее низкая у ловастатина и симвастатина – меньше 5%, у правастатина – 18% и флувастиатина около 24%. Низкая биодоступность статинов связана с тем, что они метаболизируются при первом прохождении через печень.



Флувастиatin

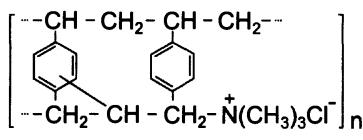
Взаимодействие статинов с пищей происходит по-разному. Так, биодоступность ловастатина возрастает, если препарат принимается после еды; биодоступность симвастатина не изменяется от приема пищи; а биодоступность правастатина и флувастиатина уменьшается, если препараты приняты после еды.

Максимальная концентрация в крови ловастатина и симвастатина достигается через 2–4 ч соответственно, а правастатина и флувастиатина – через 0,71–1,5 ч и 0,5 ч соответственно. Через гематоэнцефалический барьер хорошо проникают липофильные соединения, такие как ловастатин, а флувастиатин и правастатин практически не проходят через этот барьер.

Препараты обычно применяются длительно (в течение нескольких месяцев), переносятся относительно хорошо. Побочные эффекты: диспептические расстройства, бессонница, головная боль, эритема кожи, сыпь. Зависимый от дозы побочный эффект – гепатотоксичность (с повышением уровня трансаминаз или без него) – могут вызывать все препараты группы статинов. Характерный и наиболее тяжелый побочный эффект для всех препаратов – миопатия.

24.2. СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Колестирамин (Квестран), колестипол (Холестид)



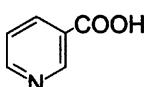
Колестирамин

Колестирамин и колестипол представляют собой анионообменные смолы, примерно одинаковой эффективности. В кишечнике они образуют не всасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что приводит к увеличению выведения желчных кислот из организма (в обычных условиях желчные кислоты включены в энтерогепатическую циркуляцию). В результате увеличивается синтез желчных кислот *de novo* из эндогенного холестерина, истощая запасы его в клетках печени. Для восстановления содержания холестерина в гепатоцитах компенсаторно увеличивается количество ЛПНП-рецепторов на мембране гепатоцитов. За счет этого возрастает эндоцитоз ЛПНП, что приводит к снижению содержания ЛПНП в плазме крови.

Колестирамин и колестипол применяются при гиперхолестеринемии IIa типа внутрь, в 2–3 приема в течение 14 дней. Действие препаратов начинается через 24–48 ч, продолжительность действия 12–24 ч. Пик действия достигается в течение месяца. Эффект сохраняется в течение 2–4 нед после отмены препарата. Побочные эффекты: запоры, тошнота, изжога, метеоризм, головная боль.

24.3. ПРЕПАРАТЫ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Никотиновая кислота (Ниацин) и ее пролонгированные формы (Эндурацин).



Никотиновая кислота

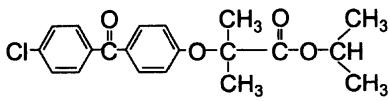
Никотиновая кислота оказывает гиполипидемическое действие путем снижения мобилизации свободных жирных кислот из жировых депо и поступления их в печень, что приводит к уменьшению биосинтеза ТГ в печени, и образованию ЛПОНП и угнетению секреции печенью ЛПОНП. Уровень плазменных ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП снижается, а уровень антиатерогенных ЛПВП повышается. Никотиновую кислоту назначают в дозе 1,5–3 г в сутки.

Пик гиполипидемического действия наступает через 2 мес и эффект сохраняется в течение 2–6 нед после отмены препарата. При приеме внутрь препарат быстро и хорошо всасывается из ЖКТ. $t_{1/2}$ составляет 45 мин. В организме препарат подвергается метаболизму в печени и экскретируется почками в основном в неизмененном виде.

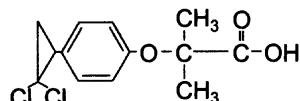
Никотиновую кислоту можно применять при гиперлипопротеинемии IIa, IIb, III, IV и V типов. Из побочных эффектов следует отметить: покраснение лица, кожный зуд, расстройства со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

24.4. ПРОИЗВОДНЫЕ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ФИБРАТЫ)

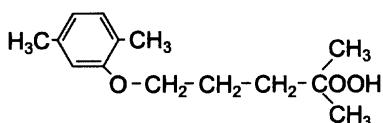
Гемифиброзил (Регулип, Иполипид), фенофибрарат (Липантил), бензифибрарат, ципрофибрарат (Липанор)



Фенофибрарат



Ципрофибрарат



Гемифиброзил

Производные фибробовой кислоты (фибраты) различаются между собой по химической структуре, по некоторым особенностям механизма действия и по выраженности гиполипидемического эффекта. Все они применяются в основном при гиперлипопротеинемии III, IV и V типов. Фибраты увеличивают активность ли-

попротеинлипазы сосудистой стенки, повышают катаболизм ЛПОНП, повышается также катаболизм ЛППП, что приводит к снижению продукции ЛПОНП и ЛППП.

Гемфиброзил при приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, его биодоступность составляет 97%, пик плазменной концентрации достигается через 1–2 ч, метаболизируется в печени, $t_{1/2}$ после приема однократной дозы составляет 1,5 ч. Выводится препарат из организма почками в количестве 70% (большая часть в неизмененном виде). Гиполипидемический эффект гемфиброзила начинается через 2–5 дней, пик действия наступает через 4 нед.

Препарат обычно назначается в два приема за 30–40 мин до еды. Из побочных эффектов отмечаются диспептические расстройства, холелитиаз; миалгия, миозит, головная боль, затуманенное зрение. Фибраторы нельзя комбинировать со статинами.

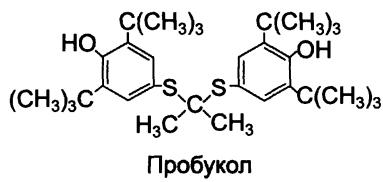
Фенофibrate является пролекарством, которое в тканях превращается в фенофибровую кислоту. При длительном применении препарат значительно снижает уровень общего холестерина (на 16–35%) и ТГ (на 30–60%). Пролонгированная форма препарата содержит фенофibrate в микронизированной форме, имеет улучшенные фармакокинетические показатели, позволяющие назначать препарат один раз в сутки.

Цифробрат отличается от других фибраторов большим значением $t_{1/2}$ (48–120 часов), несколько лучше переносится и назначают препарат один раз день после еды вечером. В отношении побочных эффектов фенофibrate, безафибратор и ципрофибратор не отличаются от гемфиброзила. Выраженное антигиперлипидемическое действие может быть достигнуто при сочетании препаратов с разным механизмом действия:

секвестранты + никотиновая кислота;
секвестранты + статины.

24.5. АНТИОКСИДАНТЫ

Пробукол (Фенбуторол) по химической структуре относится к бисфенолам и напоминает токоферол. Механизм его действия не вполне ясен. Пробукол увеличивает катаболизм ЛПНП, снижает уровень ЛПНП, но одновременно также снижает уровень ЛПВП, что приводит к неблагоприятному соотношению ЛПНП и ЛПВП. Пробукол обладает антиоксидантным действием. Таким образом пробукол, защищая липопротеины от окисления, подавляет образование «пенистых» клеток в интиме сосудов.



Всасывание пробукола из ЖКТ в кровь ограничено, биодоступность составляет 2–6%, прием препарата вместе с пищей повышает его биодоступность. $t_{1/2}$ составляет более 1 мес. Поскольку препарат обладает высокой липофильностью, он сохраняется в жировой ткани до 6 мес. Выводится из организма в основном через ЖКТ с желчью и только 2% с мочой.

Гипохолестеринемическое действие пробукола начинает развиваться через 2–4 ч после приема, пик действия достигается через 1–3 мес, а после прекращения

322 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

приема препарата его действие сохраняется в течение 20 дней и более. Препарат обычно хорошо переносится и применяется в основном как гипохолестеринемическое средство при неэффективности других препаратов. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, диарея, боли в животе, нарушение функционального состояния печени.

Взаимодействие антигиперлипопротеинемических средств с другими лекарственными средствами

Антигиперлипопротеинемические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Колестирамин	Дигоксин β-Адреноблокаторы Амиодарон Тетрациклины Диуретики Жирорастворимые витамины Фолиевая кислота НПВС Глюкокортикоиды	Нарушение всасывания взаимодействующих препаратов
Ловастатин	Циклоспорины Эритромицин Гемфиброзил и другие фибраторы Кислота никотиновая Верапамил Противогрибковые азолы	Повышение риска острого некроза скелетных мышц (рабдомиолиза) и острой почечной недостаточности
Гемфиброзил	Антикоагулянты непрямого действия Статины	Увеличение антикоагулянтного эффекта. Риск развития рабдомиолиза

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Колестирамин (Cholestyramine)	Квестран	Порошок в полиэтиленовых мешочках по 500 г	Принимают до еды или во время еды, растворяя в воде или соке. При появлении тягостных побочных эффектов, которые не устраняются при снижении дозы, препарат отменяют
Ловастатин (Lovastatinum)	Мевакор	Таблетки по 0,01; 0,02 и 0,04 г	Принимают 1 раз в сутки после еды (предпочтительно после вечернего приема пищи), запивая достаточным количеством воды
Симвастатин (Simvastatinum)	Зокор	Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 и 0,04 г	Принимают 1 раз в сутки, независимо от приема пищи
Правастатин (Pravastatinum)	Липостат	Таблетки по 0,01 и 0,02 г	Принимают 1 раз в сутки за 30–40 мин до приема пищи

Окончание таблицы

1	2	3	4
Гемфиброзил (Gemfibrosilum)	Гевилон Регулип Иполипид	Капсулы по 0,3 г; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,45 и 0,6 г	Принимают 2 раза в сутки, за 30–40 мин до завтрака и ужина
Ципрофибрарат (Ciprofibratatum)	Липанор	Капсулы по 0,1 г	Принимают 1 раз в сутки после еды
Кислота никотиновая (Acidum nicotinicum)	Ниацин	Порошок и таблетки по 0,05 г	Принимают 2–3 раза в сутки на тощак, а при плохой переносимости — после еды

Глава 25.

АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Ангиопротекторы — средства, нормализующие метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки и улучшающие микроциркуляцию. Ангиопротекторы применяются при различных патологических процессах, сопровождающихся поражением стенки артерий, вен и капилляров.

Поражения сосудистой стенки артерий могут быть обусловлены атеросклерозом, воспалительным процессом или механическими повреждениями сосудов при травмах. При атеросклерозе патологический процесс начинается с внутренней оболочки стенки артерий (интимы), через которую проникают атерогенные липопротеины, принимающие участие в образовании атеросклеротических бляшек. Повреждение эндотелия в области бляшек способствует образованию тромбов и сужению просвета сосуда; возникает риск ишемии и некроза тканей, не получающих достаточного количества крови. В этом случае используются средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов (см. гл. 24), средства, препятствующие образованию тромбов (см. гл. 27), а также средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (ангиопротекторы).

В венозных сосудах патологические изменения стенок могут приводить к образованию тромбов (*тромбофлебит*), к варикозному расширению вен. Для профилактики тромбофлебитов используются средства, препятствующие тромбообразованию (в основном антикоагулянты), а также нестероидные противовоспалительные средства. Принципами лечения варикозных расширений вен являются улучшение венозного оттока (применение венотонизирующих средств), уменьшение проницаемости сосудистой стенки и ее отека. В тяжелых прогрессирующих случаях показаны хирургические операции.

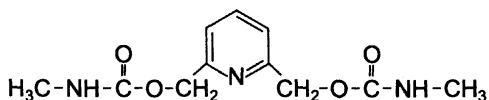
Стенка капилляров может повреждаться как острым инфекционным процессом, например, при гриппе (*капилляротоксикоз*), а также на фоне некоторых хронических заболеваний, прежде всего при инсулинзависимом сахарном диабете (*диабетические ангиопатии*). При диабете могут поражаться как мелкие сосуды, в особенности сосуды сетчатки глаз (*ретинопатии*) и почечные капилляры (*нефропатии*), так и крупные магистральные сосуды, что может приводить к нарушению кровообращения в конечностях.

324 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

В комплексной терапии капилляротоксикозов, диабетических ангиопатий могут применяться ангиопротекторы.

Ангиопротекторное (капилляропротекторное) действие оказывают препараты группы витамина Р (рутин), аскорбиновой кислоты (см. гл. 32 «Витамины»). Кроме того, в качестве ангиопротекторов используются следующие препараты: пиридинолкарбамат (Пармидин, Ангинин, Продектин), этамзилат (Дицион), кальция добезилат (Доксиум), детралекс, трибенозид (Гливенол), эскузан.

Пиридинолкарбамат является антагонистом брадикинина и уменьшает промежутки между эндотелиальными клетками сосудов. Таким образом, уменьшается возможность проникновения атерогенных липопротеинов в интиму сосудов.



Пиридинолкарбамат

Пиридинолкарбамат обладает противовоспалительной активностью, что также приводит к уменьшению проницаемости сосудистой стенки и препятствует ее липидной инфильтрации при атеросклерозе. Он обладает также умеренной гипохолестеринемической активностью, снижает агрегацию тромбоцитов. Как самостоятельное антиатеросклеротическое средство пиридинолкарбамат в настоящее время не применяется, однако его способность уменьшать проницаемость сосудов и восстанавливать нарушенную микроциркуляцию используется в комплексной терапии атеросклероза сосудов мозга, коронарных сосудов.

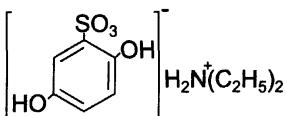
Препарат эффективен при лечении поражений периферических сосудов, особенно при трофических язвах нижних конечностей, а также при диабетических ретинопатиях. Эффекты пиридинолкарбамата усиливаются при его совместном применении с препаратами липоевой кислоты.

Антибрадикининовые свойства пиридинолкарбамата (прекращение зуда, уменьшение высыпаний на коже) применяются также при лечении обострений хронических заболеваний кожи, а также в качестве профилактического средства при лучевых поражениях кожи (при лучевой терапии злокачественных новообразований).

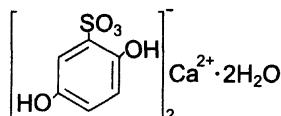
Назначают препарат внутрь 3–4 раза в день, принимают длительно до 2–6 мес и более. Для наружного применения при нейродермитеах и лучевых поражениях используется 5% мазь пиридинолкарбамата.

Пиридинолкарбамат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возникают тошнота, кожные аллергические реакции, головная боль, а также повышение активности трансаминаз печени; в крайне редких случаях – развитие гепатитоподобной реакции. Препарат противопоказан при нарушениях функции печени.

Этамзилат увеличивает образование в стенках капилляров мукополисахаридов большой молекулярной массы и повышает устойчивость капилляров, нормализуя их проницаемость, улучшает микроциркуляцию. Кроме того, этамзилат оказывает кровоостанавливающее действие (стимулирует образование тромбоцитов, снижает образование простатиклина в эндотелии сосудов, повышает образование тромбопластина в месте повреждения мелких сосудов).



Этамзилат



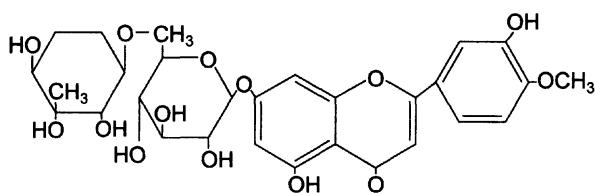
Кальция добезилат

Этамзилат применяется для профилактики и остановки кровотечений в постоперационном периоде, при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, а также при геморрагических диатезах и при кровотечениях у больных с лейкозами и тромбоцитопенической пурпурой. Этамзилат показан при диабетических ангиопатиях, в том числе ретинопатии, кровоизлияниях в сетчатку глаза и в стекловидное тело. Препарат вводят внутрь и парентерально (внутримышечно, внутривенно). При внутривенном введении гемостатическое действие развивается через 5–15 мин (максимальный эффект – через 1–2 ч, при введении внутрь – через 3 ч). Побочные эффекты этамзилата: изжога, головная боль, гиперемия лица, снижение артериального давления, парестезии нижних конечностей.

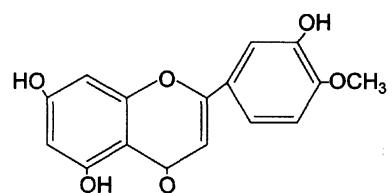
Кальция добезилат обладает более выраженным по сравнению с этамзилатом нормализующим влиянием на проницаемость сосудов, он медленнее всасывается из желудочно-кишечного тракта. Применяется при сосудистых поражениях с повышенной хрупкостью и проницаемостью капилляров (диабетическая ретинопатия, микроangiопатия) и других нарушениях, связанных с сердечно-сосудистыми и обменными заболеваниями, при венозной недостаточности. Противопоказан при геморрагиях, вызванных антикоагулянтами, при беременности. Побочные эффекты более выражены по сравнению с этамзилатом.

Детралекс – таблетки, содержащие по 0,45 г микронизированного диосмина и 0,05 г гесперидина.

Гесперидин – вещество флавоновой структуры, близкое по структуре и действию к рутину и кверцетину (см. гл. 32). Диосмин – также флавоноидное соединение (рамноглюкозид), близкое к гесперидину (замещенное сахарным радикалом). Оба соединения обладают ангиопротекторной активностью, улучшают микроциркуляцию, лимфатический отток, повышают венозный тонус. Детралекс повышает венозный тонус, укорачивает время опорожнения вен, уменьшает их растяжимость, снижает венозный застой, нормализует микроциркуляцию, улучшает лимфоотток.



Диосмин



Гесперидин

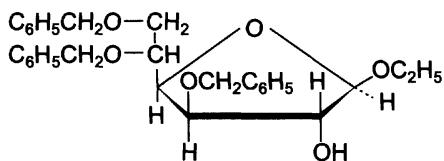
Показания к назначению детралекса: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ощущение тяжести в ногах, боль, судороги, трофические нарушения), функциональные нарушения при острых геморроидальных приступах. Побочные действия: диспепсия, нейровегетативные нарушения.

Трибенозид – полусинтетическое соединение – глюкофуранозид, производное из группы сахаров.

Трибенозид используется для лечения варикозного расширения вен. Обладает противовоспалительной, противоаллергической и анальгетической активностью. Оказывает тонизирующее влияние на стенки вен, уменьшает застойные явления

326 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

в венозном отделе микроциркуляторного русла, снижает проницаемость сосудистой стенки, блокирует диапедез форменных элементов и плазмы в межклеточное пространство.



Трибенозид

Механизм действия обусловлен антагонизмом с брадикинином и биогенными аминами (серотонином и гистамином). Показания: нарушение венозного кровообращения, флебиты, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой, трофические язвы кожи конечностей. Трибенозид абсолютно противопоказан при беременности. Побочные действия: диспептические явления (тошнота, рвота, абдоминальные боли, запор или диарея), аллергические реакции (кожные высыпания, покраснение и зуд).

Эскузан – стандартизованный водно-спиртовой экстракт из плодов конского каштана (*Aesculus hippocastanum L.*). Содержит флавоноиды (близкие по природе к рутину), сaponины и другие вещества, в том числе тритерпеновый гликозид (сапонин) эсцин. Эскузан уменьшает проницаемость капилляров, повышает тонус венозных сосудов, уменьшает воспалительные явления. Применяют как венотонизирующее и антитромботическое средство при венозном застое и расширении вен нижних конечностей, геморрое, язвах голени. Назначается внутрь по 10–20 капель 3 раза в день до еды. Лечение следует проводить под контролем свертывания крови.

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Пиридинолкарбамат (Pyridinolcarbamatum)	Ангинин, Пармидин, Продектин	Таблетки по 0,25 г в упаковке по 100 шт.; 5% мазь в банках по 350 мл	Принимают внутрь натощак, начиная с 1 таблетки 4 раза в день, при хорошей переносимости увеличивают дозу до 3 таблеток 3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 мес
Этамзилат (Etamsylatum)	Дицинон	Таблетки по 0,25 г в упаковке по 50 и 100 шт.; 12,5% раствор в ампулах по 2 мл в упаковке по 10 и 50 шт.	В профилактических целях назначают по 2–3 таблетки внутрь за 3 часа, до операции. При кровотечении вводят внутривенно 1–2 ампулы каждые 4–6 ч в течение 5–10 дней
Кальция добезилат (Calcii dobesilas)	Доксилик, Доксиум, Ромивен	Таблетки по 0,25 г в упаковке по 50 и 100 шт.	Принимают внутрь во время или после еды по 1 таблетке 4 раза в день 3–4 нед
Детралекс (Detralex)		Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит	Принимать внутрь по 2 таблетки во время обеда и ужина; 6 табле-

Окончание таблицы

1	2	3	4
		жит диосмина 450 мг и гесперидина 50 мг; в картонной коробке 2 блистера по 15 шт.	ток в сутки в течение первых 4 дней, затем – по 4 таблетки в течение последующих 3 дней
Трибенозид (Tribenosidum)	Гливенол, Польфавенол	Таблетки по 0,2 г; капсулы и ректальные свечи по 0,4 г	Принимать внутрь по 1 капсуле или 1 таблетке 2–3 раза в день во время или после еды

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Глава 26.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ

Лекарственные средства, регулирующие кроветворение, стимулируют или тормозят образование форменных элементов крови (эритроцитов и лейкоцитов) и/или стимулируют образование гемоглобина. Выделяют две основные группы средств, регулирующих кроветворение:

- средства, влияющие на эритропоэз;
- средства, влияющие на лейкопоэз.

26.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ

26.1.1. Средства, стимулирующие эритропоэз

Эти препараты используют для лечения анемий.

Анемия – состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов (ниже $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ у женщин и $4,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ у мужчин) и/или гемоглобина (ниже 120 г/л) в периферической крови.

Анемии могут развиваться вследствие массивной острой или хронической кровопотери (постгеморрагические анемии), при повышенном разрушении эритроцитов в периферической крови (гемолитические анемии); вследствие нарушения кроветворения.

Одним из основных признаков, по которым классифицируются анемии, является *цветовой показатель*, отражающий степень насыщения эритроцитов гемоглобином. В норме цветовой показатель равен 0,85–1 (насыщение эритроцитов гемоглобином около 100%). В зависимости от величины этого показателя различают *гипохромные анемии*, при которых дефицит гемоглобина превышает дефицит эритроцитов (цветовой показатель значительно меньше 1) и *гиперхромные анемии*, при которых отмечается больший дефицит эритроцитов по сравнению с гемоглобином (цветовой показатель больше 1). Гипохромные анемии характерны прежде всего для железодефицитных состояний, а гиперхромные анемии развиваются при недостаточности витамина B_{12} или фолиевой кислоты.

26.1.1.1. Препараты, применяемые при гипохромных (железодефицитных) анемиях

Гипохромная анемия развивается вследствие недостаточного снабжения кроветворных органов железом. При этом снижается синтез гемоглобина эритробластами костного мозга. Дефицит железа в организме может возникнуть в результате острой и хронической кровопотери, из-за недостаточного поступления железа с пищей и нарушения его всасывания в ЖКТ, увеличения потребности организма в железе (при беременности, лактации).

В организме здорового человека содержится 2–5 г железа. Большая часть его ($\frac{2}{3}$) входит в состав гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов, а $\frac{1}{3}$ находится в депо – костном мозге, селезенке, печени.

Всасывание железа происходит преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника. В кишечнике взрослого человека из пищи всасывается порядка 1–1,5 мг железа в сутки, что соответствует физиологическим потребностям. Общая потеря железа составляет порядка 1 мг в сутки.

С пищей и лекарственными препаратами железо может поступать в виде неионизированного и ионизированного: закисного (Fe^{2+}) и окисного (Fe^{3+}) железа. В ЖКТ всасываются только ионизированные формы железа – главным образом закисное железо (Fe^{2+}), которое транспортируется через клеточные мембранны слизистой оболочки кишечника. Для нормального всасывания железа необходимы хлористоводородная кислота и пепсин желудочного сока, которые высвобождают железо из соединений и переводят его в ионизированную форму, а также аскорбиновая кислота, которая восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное. В слизистой оболочке кишечника железо с белком апоферритином образует комплекс ферритин, который обеспечивает прохождение железа через кишечный барьер в кровь.

Транспорт поступившего в кровь железа осуществляется с помощью белка трансферрина, синтезируемого клетками печени и относящегося к β -глобулином. Этот транспортный белок доставляет железо к различным тканям.

Основная часть железа используется для биосинтеза гемоглобина в костном мозге, часть железа – для синтеза миоглобина и ферментов, оставшееся железо депонируется в костном мозге, печени, селезенке.

Железо из организма выводится со слущенным эпителием слизистой оболочки ЖКТ (невсосавшаяся часть железа), с желчью, а также почками и потовыми железами. Женщины теряют больше железа, что связано с его потерей во время менструаций, а также потерей с молоком во время лактации.

При железодефицитной гипохромной анемии применяют препараты железа.

а) препараты железа для энтерального применения

Железа закисного сульфат ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$) представляет собой двухвалентное ионизированное железо, которое хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. В чистом виде препарат применяется редко, но он входит в состав комбинированных препаратов. В состав препарата Ферроплекс входит аскорбиновая кислота, восстанавливающая окисное железо (Fe^{3+}) в закисное железо (Fe^{2+}). Конферон содержит поверхностно-активное вещество диоктилсульфосукцинат натрия, способствующее всасыванию железа. Тардиферон содержит кислоту аскорбиновую и фермент мукопротеазу, повышающий биодоступность ионов железа. В пролонгированном препарате Ферро-градумент сульфат железа закисного находится в специальной полимерной губкообразной массе (градументе), что обеспечивает постепенное выделение железа и всасывание его в ЖКТ в течение нескольких часов.

В некоторых других препаратах железо сочетается с витаминами и различными биологически активными добавками.

Имеются препараты, в которых железо представлено в виде хлорида (Сироп алоэ с железом), фумарата (Хеферол, Ферретаб), лактата (Гемостимулин).

Препараты железа для приема внутрь (таблетки, капсулы, драже) предупреждают контакт железа с эмалью зубов и ее разрушение.

Некоторые компоненты пищи (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция и др.) образуют с железом в просвете ЖКТ трудно всасывающиеся комплексы, поэтому препараты железа следует принимать натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после еды.

Препараты железа применяются длительно до насыщения депо железа и исчезновения явлений анемии, поэтому необходим контроль за уровнем железа в плазме крови. Побочные эффекты железа проявляются в виде анорексии, тошноты, рвоты, болей в животе, металлического привкуса во рту, запоров (обусловлены связыванием железа с сероводородом, который является стимулятором моторики кишечника).

Препараты железа противопоказаны при гемолитической анемии, хронических заболеваниях печени и почек, хронических воспалительных заболеваниях. Из-за возможного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ препараты железа противопоказаны при язвенной болезни желудка, язвенном колите.

При нарушении всасывания железа из пищеварительного тракта используют препараты для парентерального введения.

б) препараты железа для парентерального применения

Феррум Лек – комплекс железа с мальтозой (железа полизомальтозат) в ампулах по 2 мл (для внутримышечного введения) и железа сахарат в ампулах по 5 мл (для внутривенного введения). Препараты применяются в случаях острого дефицита железа в организме, а также при плохой переносимости и нарушении всасывания препаратов железа для энтерального введения. В вену препараты вводят медленно. Внутримышечно вводят через день.

При парентеральном введении препаратов железа могут возникать как местные (спазм вен, флебиты, абсцессы), так и системные реакции (артериальная гипотензия, загрудинные боли, артриты, боли в мышцах, лихорадка и др.).

26.1.1.2. Препараты, применяемые при гиперхромных анемиях

Гиперхромные анемии развиваются при недостатке в организме витамина B_{12} или фолиевой кислоты. При дефиците витамина B_{12} развивается пернициозная (злокачественная) анемия, которая кроме гематологических нарушений характеризуется возникновением неврологической симптоматики вследствие поражения нервной системы. Витамин B_{12} в двенадцатиперстной кишке образует комплекс с внутренним фактором Касла (гликопротеин, секреируемый париетальными клетками желудка) и таким образом всасывается в кровь. В плазме крови витамин B_{12} связывается с белками-транскобаламинами, передающими его клеткам костного мозга. Суточная потребность в витамине составляет 3–7 мкг, за сутки организм теряет 2–5 мкг витамина B_{12} . Поскольку содержание витамина B_{12} в организме здорового человека составляет 2–5 мг, дефицит витамина B_{12} развивается только через несколько лет после прекращения его поступления.

В результате метаболических превращений витамина B_{12} в организме образуется его коферментная форма – метилкобаламин, которая необходима для образования тетрагидрофолиевой кислоты, активной формы фолиевой кислоты.

330 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе дезокситимидина, который в виде моноfosфата включается в ДНК. Поэтому при недостаточности цианокобаламина, а также при недостаточности фолиевой кислоты нарушается синтез ДНК. При нарушении синтеза ДНК в первую очередь страдает костный мозг, в котором идет активный процесс деления клеток. В результате нарушения клеточного деления эритробlastы увеличиваются в размерах, превращаясь в мегалобlastы, образуются крупные эритроциты с большим содержанием гемоглобина (дефицит эритроцитов преобладает над дефицитом гемоглобина, цветовой показатель больше 1). Развивается мегалобластная анемия.

Кроме того, витамин B_{12} участвует в синтезе миелина, поэтому при недостаточности витамина B_{12} нарушается синтез миелина и возникают неврологические нарушения, связанные с поражением нервной системы (пернициозная анемия). Пернициозная (злокачественная) анемия возникает при нарушении всасывания цианокобаламина из-за отсутствия внутреннего фактора Касла при патологии желудка (атрофический гастрит, опухолевые заболевания и др.). Для устранения неврологической симптоматики при пернициозной анемии эффективен только цианокобаламин.

Цианокобаламин вводят внутримышечно, подкожно или внутривенно при пернициозной анемии (по 0,1–0,2 мг 1 раз в 2 дня). Из побочных эффектов наблюдаются аллергические реакции, нервное возбуждение, боли в области сердца, тахикардия. Цианокобаламин противопоказан при острой тромбоэмболии, эритроцитозе.

При дефиците фолиевой кислоты развивается макроцитарная гиперхромная анемия. Это может быть связано с недостаточным поступлением фолиевой кислоты в организм (недостаточное содержание в рационе, нарушение всасывания при синдроме мальабсорбции и др.), с применением антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, триметопrim, триамтерен, пираметамин и др.), повышенной потребностью ее (беременность) и др. В этих случаях назначают фолиевую кислоту. Кроме того фолиевую кислоту применяют вместе с витамином B_{12} при пернициозной анемии (при этом фолиевая кислота не может быть использована без цианокобаламина, поскольку она не устраняет неврологическую симптоматику пернициозной анемии, патологические изменения со стороны нервной системы могут даже усиливаться).

Фолиевая кислота назначается внутрь по 0,005 г в сутки. Продолжительность курса лечения 20–30 дней. Возможны аллергические реакции. Подробнее о фолиевой кислоте и витамине B_{12} см. в гл. 32 «Витамины».

26.1.1.3. Препараты эритропоэтина

Эритропоэтин – гликопротеин, который является фактором роста, регулирующим эритропоэз. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников, способствует высвобождению ретикулоцитов из костного мозга в кровь. Эритропоэтин в основном образуется в перитубулярных клетках почек (90%) и в меньшем количестве в печени (10%). Образование эритропоэтина значительно усиливается при гипоксии тканей. Синтез эритропоэтина нарушается при хронических заболеваниях почек.

В клинической практике используются рекомбинантные препараты эритропоэтина человека, полученные методом генной инженерии – эпoэтин- α (Эпракс, Эпоген), эпoэтин- β (Рекормон). Применяются при анемиях, связанных с хронической почечной недостаточностью, поражениями костного мозга, хро-

ническими воспалительными заболеваниями, СПИДом, злокачественными опухолями, при анемии у недоношенных детей. Препараты вводят подкожно и внутривенно. Дозируются в МЕ/кг массы тела. Эффект развивается через 1–2 нед, кроветворение нормализуется через 8–12 нед. При применении препаратов возможны боли в грудной клетке, отеки, повышение артериального давления, гипертензивный криз с явлениями энцефалопатии (головная боль, головокружение, спутанность сознания, судороги), тромбозы.

26.1.2. Средства, угнетающие эритропоэз

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), применяется при полицитемии (эритремии).

В основе *эритремии* лежит повышенная пролиферация всех ростков кроветворения, особенно эритроидного ростка, что сопровождается значительным увеличением числа эритроцитов в периферической крови. Радиоактивный ^{32}P из $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ накапливается в костномозговой ткани и нарушает образование эритроцитов. Применение препарата приводит не только к снижению числа эритроцитов, но и тромбоцитов. Препарат вводится внутрь или внутривенно и дозируется в милликури. Лечение проводят под тщательным гематологическим контролем.

Противопоказаниями являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, нарушения функции печени и почек.

26.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ

26.2.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз

Эти средства используются для лечения лейкопении и агранулоцитоза.

Лейкопения – уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови ниже 4000 в 1 мкл. *Агранулоцитоз* – состояние, обусловленное резким снижением в крови числа гранулоцитов и общего количества лейкоцитов.

Эти патологические состояния могут возникнуть при действии на организм ионизирующей радиации, в том числе при проведении рентгено- и радиотерапии, воздействии токсических веществ и некоторых лекарственных препаратов. При уменьшении числа лейкоцитов в крови снижается устойчивость организма к инфекциям, что требует назначения средств, стимулирующих лейкопоэз.

В качестве стимуляторов лейкопоэза используют факторы роста, регулирующие лейкопоэз, среди которых выделяют четыре колонистимулирующих фактора: гранулоцитарный (стимулирует продукцию нейтрофилов), макрофагальный (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги), гранулоцитарно-макрофагальный (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), интерлейкин-3 (универсальный колонистимулирующий фактор роста). Получены рекомбинантные препараты некоторых из этих факторов.

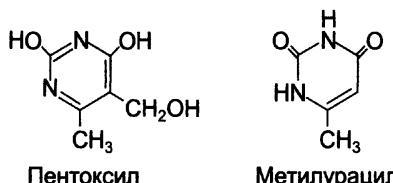
Молграмостим (Лейкомакс) – рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора. Представляет собой гликопротеин. Молграмостим стимулирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, что приводит к образованию гранулоцитов, моноцитов/макрофагов. Молграмостим в небольшой степени стимулирует пролиферацию эозинофилов и образование эритроцитов (является кофактором эритропоэтина).

332 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Применяется: при угнетении лейкопоэза, вызванного противоопухолевыми средствами; при временной лейкопении после трансплантации костного мозга; при миелодиспластическом синдроме, апластической анемии; при лейкопении, связанной с инфекционными заболеваниями (в том числе с ВИЧ). Вводят подкожно и внутривенно. Максимальная плазменная концентрация при подкожном введении достигается через 3–4 ч. Побочные эффекты: лихорадка, озноб, одышка, мышечно-скелетные боли, астения, тошнота, рвота, анорексия, диарея, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, болезненность в месте введения. Аналогичными фармакологическими свойствами обладает другой рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора с арграмостим (Лейкин).

Филграстим (Нейпоген) – рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Регулирует продукцию нейтрофилов и их выход в кровь из костномозговой ткани, а также активирует фагоцитарную и хемотаксическую активность нейтрофилов. Вводят подкожно и внутривенно капельно. Вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в течение 24 ч и незначительное увеличение моноцитов. Применяют при лейкопении, связанной с химиотерапией злокачественных заболеваний и др. Из побочных эффектов отмечаются костно-мышечные боли, дизурия, транзиторная артериальная гипотензия.

При легких формах лейкопении применяют метилурацил и пентоксил.



Метилурацил и пентоксил являются производными пиримидина. Стимулируют лейкопоэз, оказывают противовоспалительное действие, ускоряют процессы клеточной регенерации и способствуют заживлению ран. Принимают внутрь. Пентоксил обладает раздражающим действием и может вызвать диспептические расстройства. Метилурацил таким действием не обладает. В качестве стимуляторов лейкопоэза применяют также лейкоген, батилол и этаден.

26.2.2. Средства, угнетающие лейкопоэз

Эти средства применяются при злокачественных поражениях кроветворной системы – лейкозах и лимфогрануллематозе (см. гл. 42 «Противоопухолевые средства»).

Взаимодействие средств, влияющих на кроветворение, с другими лекарственными средствами

Средства, влияющие на кроветворение	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Железа закисного сульфата и его комбинированные препараты	Антациды, содержащие алюминий, магний, кальций	Нарушение всасывания железа за счет образования комплексов

Окончание таблицы

1	2	3
	Противомикробные средства из группы хинолонов Антибиотики группы тетрациклина Блокаторы Н ₂ -гистаминовых рецепторов	Нарушение всасывания взаимодействующих препаратов за счет образования комплексов
Цианокобаламин	Фолиевая кислота (длительный прием больших доз)	Снижение плазменной концентрации витамина В ₁₂
	Витамины В ₁ и В ₆ (в одном шприце)	Разрушение витаминов В ₁ и В ₆
	Витамин В ₁	Усиление аллергических реакций

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Железа закисного сульфат (Ferrosi sulfas)	Сорбифер дурулес Ферро-градумент	Капсулы по 0,5 г	Принимают за 1 ч до еды. Кофе, яйца, пища, содержащая гидрокарбонаты и карбонаты, оксалаты и фосфаты, молоко и молочные продукты, чай (танин), хлебные продукты, содержащие фитиновую кислоту, уменьшают всасывание железа за счет образования невсасывающихся комплексов. Запивать препараты железа рекомендуется полным стаканом воды или фруктового сока
Железа полизомальтозат	Феррум Лек	Ампулы по 2 мл для внутримышечного введения и по 5 мл для внутривенного введения	Нельзя применять внутривенно препарат, предназначенный для внутримышечного введения
Цианокобаламин (Cyanocobalaminum)		Ампулы по 1 мл 0,003%; 0,01%; 0,02%; 0,05% раствора	При стенокардии применять с осторожностью и в меньших дозах
Кислота фолиевая (Acidum folicum)		Таблетки по 0,01 г	Принимают натощак, запивают достаточным количеством воды. Пропущенную дозу следует принять как можно скорее и не принимать ее вообще, если до приема последующей дозы не осталось времени; не принимать двойных доз
Пентоксил (Pentoxylum)		Порошок; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 и 0,2 г	Препарат применяется только под наблюдением врача
Молграмостим (Molgramostimatum)	Лейкомакс	Лиофилизованный порошок во флаконах, содержащих по 50, 150, 400, 500, 700, 1500 мкг	Препарат применяется только под наблюдением врача

Глава 27.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

Образование тромбов является защитной реакцией, которая обеспечивает остановку кровотечения (гемостаз) при повреждении сосудистой стенки. После повреждения сосудистой стенки возникает спазм сосудов. Эта немедленная реакция на травму может остановить кровотечение только при незначительных повреждениях мелких сосудов. В основном гемостаз достигается благодаря образованию тромбов (гемостатических пробок), которые закрывают просвет поврежденного сосуда и таким образом препятствуют кровопотере. Частой причиной образования тромбов могут быть патологические изменения эндотелия, включая его повреждения, связанные с атеросклерозом сосудов.

Тромбообразование происходит при участии двух основных процессов – агрегации тромбоцитов и свертывания крови (гемокоагуляции).

Агрегация тромбоцитов – это объединение тромбоцитов в конгломераты (агрегаты) разной величины и плотности. Этот процесс инициируется при повреждении сосудистой стенки. В месте повреждения тромбоциты связываются с фактором Виллебранда и с коллагеном субэндотелиального слоя, что стимулирует их агрегацию. При этом сами тромбоциты становятся источниками веществ, стимулирующих агрегацию, таких как тромбоксан А₂, АДФ, серотонин. Тромбин, который высвобождается из тромбоцитов и образуется локально в процессе свертывания крови, также является индуктором агрегации тромбоцитов. Кроме того, агрегацию индуцируют катехоламины, фактор активации тромбоцитов и некоторые другие эндогенные вещества.

Агрегации тромбоцитов препятствуют простациклин и эндотелиальный релаксирующий фактор, которые образуются клетками эндотелия сосудов и высвобождаются в кровоток. Однако при повреждении эндотелиальных клеток синтез этих веществ снижается и на таком фоне действие веществ, стимулирующих агрегацию, становится доминирующим. В результате тромбоциты объединяются в агрегаты, из которых формируется тромбоцитарный тромб.

Тромбоцитарный тромб становится более прочным благодаря нитям фибрлина, который образуется в процессе *свертывания крови*. Основными участниками этого процесса являются белки плазмы крови, называемые факторами свертывания крови.

Плазменные факторы свертывания синтезируются в печени и циркулируют в крови в неактивной форме. При повреждении сосудистой стенки происходит быстрая активация фактора VII при участии *тканевого фактора*, который синтезируется эндотелиальными клетками, но в норме не контактирует с кровью. Экспрессия тканевого фактора на поверхности поврежденных эндотелиальных клеток значительно ускоряет активацию фактора VII (образование фактора VIIa) в присутствии ионов Са²⁺. Под действием фактора VIIa происходит последовательная активация других факторов свертывания крови (IX и X) в сложной аутокаталитической системе, называемой каскадом свертывания крови. В результате образуется тромбин (фактор IIa), который превращает циркулирующий в крови растворимый белок фибриноген (фактор I) в нерастворимый фибрин. Фибрин заполняет пространство между тромбоцитами и укрепляет тромбоцитарный тромб. Фибриновые нити образуют сеть, которая задерживает циркулирующие в крови эритроциты. Формируется так называемый красный тромб.

Свертыванию крови противодействуют вещества, которые являются естественными ингибиторами факторов свертывания крови. Активации фактора X под действием фактора VIIa препятствует *ингибитор пути тканевого фактора*, синтезируемый эндотелиальными клетками. Ингибитором тромбина и некоторых других факторов свертывания (за исключением фактора VII) является антитромбин III – белок плазмы крови, действующий в комплексе с гепарином. Эти вещества являются компонентами противосвертывающей системы, которая способствует поддержанию крови в жидким состоянии даже при локальном образовании тромбов в месте повреждения сосуда.

Агрегация тромбоцитов и свертывание крови – взаимосвязанные процессы. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования зависит от калибра сосуда и скорости кровотока. Агрегация тромбоцитов имеет большее значение для формирования тромбов при высокой скорости кровотока, т.е. в артериях. В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови.

Последующая судьба образовавшегося тромба зависит от активности фибринолитической системы. Если эта система функционирует нормально, происходит постепенное растворение фибрин (фибринолиз) при участии фермента плазмина (фибринолизина), который образуется из неактивного плазминогена под влиянием активаторов плазминогена. Действию плазмина препятствуют циркулирующие в крови антиплазмины. Активаторы плазминогена нейтрализуются специфическими ингибиторами.

Нарушение процессов агрегации тромбоцитов и свертывания крови, а также повышение активности фибринолитической системы могут привести к кровоточивости, а чрезмерная активация этих процессов или угнетение фибринолиза – к возникновению тромбов (тромбозу). В результате тромбоза артериальных сосудов уменьшается приток крови к тканям, развивается ишемия тканей. Следствием ишемии является гибель клеток – некроз. Тромбозы могут быть причиной таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда (тромбоз коронарных артерий), ишемический инсульт (тромбоз сосудов мозга) и т.д. Венозные тромбозы могут быть причиной эмболии легочной артерии.

Для предупреждения тромбозов используют вещества, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов и свертывание крови и таким образом препятствуют образованию тромбов. Кроме того, при тромбозах используют вещества, которые вызывают лизис образовавшихся тромбов – тромболитические (фибринолитические) средства.

Для остановки кровотечений в основном применяют средства, повышающие свертывание крови и средства, угнетающие фибринолиз. Выбор тех или иных средств зависит от причины возникновения кровотечения.

Практическое значение имеют следующие группы средств, влияющих на тромбообразование.

Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).

Средства, влияющие на свертывание крови:

- средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты);
- средства, повышающие свертывание крови (гемостатики).

Средства, влияющие на фибринолиз:

- фибринолитические (тромболитические средства);
- антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза).

27.1. СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Тромбоциты – это небольшие по размеру (в среднем 3,6 мкм в диаметре) форменные элементы крови дисковидной формы, которые образуются как фрагменты мегакариоцитов костного мозга. Тромбоциты циркулируют в крови в течение 6–12 дней, а затем захватываются тканевыми макрофагами. Кроме того, 15–25% тромбоцитов ежесуточно поглощается эндотелиальными клетками. Эндотелий сосудов оказывает влияние на функциональную активность тромбоцитов. Эндотелиальные клетки выделяют в кровоток простациклин (простагландин I₂) и эндотелиальный релаксирующий фактор (ЭРФ), который идентифицируют с оксидом азота – NO. Эти вещества препятствуют агрегации тромбоцитов. Кроме того, эндотелиальные клетки секретируют вещества, уменьшающие свертывание крови и способствующие лизису тромба. Все это обеспечивает антитромбогенные свойства неповрежденного эндотелия сосудов.

При повреждении эндотелия сосудов, которое может быть вызвано различными факторами (включая механическую травму, инфекции, атеросклеротические изменения сосудистой стенки и др.), антитромбогенные свойства эндотелия снижаются и создаются условия для формирования тромба. В частности, нарушается синтез простациклина и ЭРФ и это облегчает контакт тромбоцитов с поврежденной поверхностью эндотелия. Тромбоциты скапливаются в месте повреждения и начинают взаимодействовать с субэндотелием сосудов: связываются с белками субэндотелия – фактором Виллебранда и коллагеном при участии специфических гликопротеинов, локализованных в мемbrane тромбоцитов. Этот процесс носит название адгезии. Фактор Виллебранда связывается с гликопротеином Ib, а коллаген – с гликопротеином Ia тромбоцитарной мембранны (рис. 27.1).

Воздействие коллагена (а также тромбина, который в небольших количествах образуется локально уже на начальном этапе тромбообразования) на тромбоциты вызывает изменение их состояния, которое называют активацией. Тромбоциты меняют свою форму – из дисковидных они становятся распластанными с множеством отростков (псевдоподий) и таким образом покрывают поврежденную поверхность сосуда. При активации из тромбоцитов высвобождаются различные биологически активные вещества. Эти вещества в неактивированных тромбоцитах находятся в гранулах (альфа-гранулы, плотные гранулы). Плотные гранулы являются хранилищем веществ, стимулирующих агрегацию тромбоцитов – АДФ и серотонина. Высвобождение этих веществ из тромбоцитарных гранул происходит в результате повышения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ при действии на тромбоциты коллагена, тромбина и других индукторов агрегации, в том числе и самого АДФ. Высвобождаемый в кровоток АДФ стимулирует специфические (пуринергические) рецепторы, локализованные в мемbrane тромбоцитов. Через рецепторы, связанные с G_i-белками, АДФ вызывает угнетение аденилатциклазы и снижение уровня цАМФ, что приводит к повышению уровня Ca²⁺ в цитоплазме тромбоцитов.

При активации тромбоцитов повышается активность фосфолипазы A₂ тромбоцитарных мембран – ферmenta, который участвует в образовании арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы сначала синтезируются циклические эндопероксиды (простагландины G₂/H₂), а из них при участии тромбоксанасинтетазы образуется тромбоксан A₂ – активный стимулятор агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор. После высвобождения в кровоток тромбоксан A₂ стимулирует

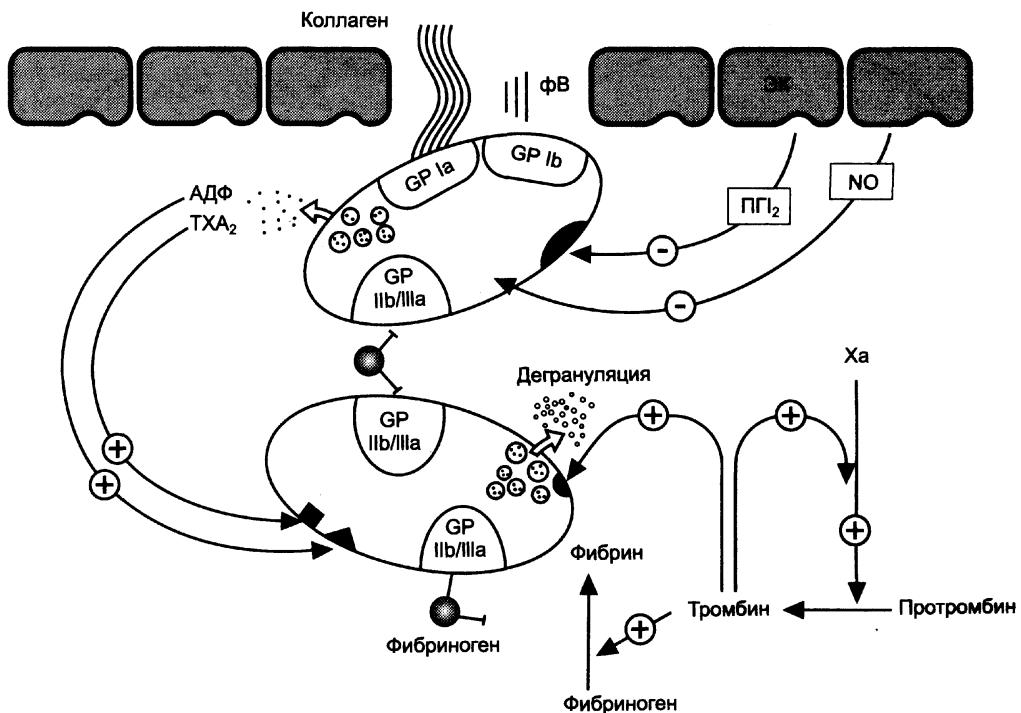


Рис. 27.1. Адгезия и агрегация тромбоцитов при повреждении сосудистой стенки.

ЭК – эндотелиальная клетка; фВ – фактор фон Виллебранда; ТхА₂ – тромбоксан А₂; ПГ₂ – простациклин; NO – эндотелиальный релаксирующий фактор; GP – гликопротеины; GP IIb/IIIa – гликопротеины IIb/IIIa (Из: Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. – NY, 2001, с изм.).

тромбоксановые рецепторы в мемbrane тромбоцитов. В результате через связанные с этими рецепторами С₉-белки активируется фосфолипаза С и увеличивается образование инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃), который способствует высвобождению Ca²⁺ из кальциевого депо тромбоцитов (роль кальциевого депо в тромбоцитах выполняет система плотных трубочек). Это приводит к увеличению цитоплазматической концентрации Ca²⁺ (рис. 27.2). Тромбоксан А₂ также вызывает повышение концентрации Ca²⁺ в гладкомышечных клетках сосудов, что является причиной вазоконстрикции.

Таким образом, АДФ и тромбоксан А₂ повышают уровень Ca²⁺ в цитоплазме тромбоцитов. Цитоплазматический Ca²⁺ вызывает изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa в мемbrane тромбоцитов, в результате чего они приобретают способность связывать фибриноген. Одна молекула фибриногена имеет два участка связывания для гликопротеинов IIb/IIIa и таким образом может объединить между собой два тромбоцита (рис. 27.3). Объединение многих тромбоцитов фибриногеновыми мостиками приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов.

Противоположным образом на агрегацию тромбоцитов влияет простациклин (простагландин I₂). Так же, как и тромбоксан, простациклин образуется из циклических эндопероксидов. В отличие от тромбоксана для превращения циклических эндопероксидов в простациклин необходима простациклинысинтетаза. Простациклин синтезируется эндотелиальными клетками и высвобождается в кровоток, где стимулирует простациклические рецепторы в мемbrane тромбоци-

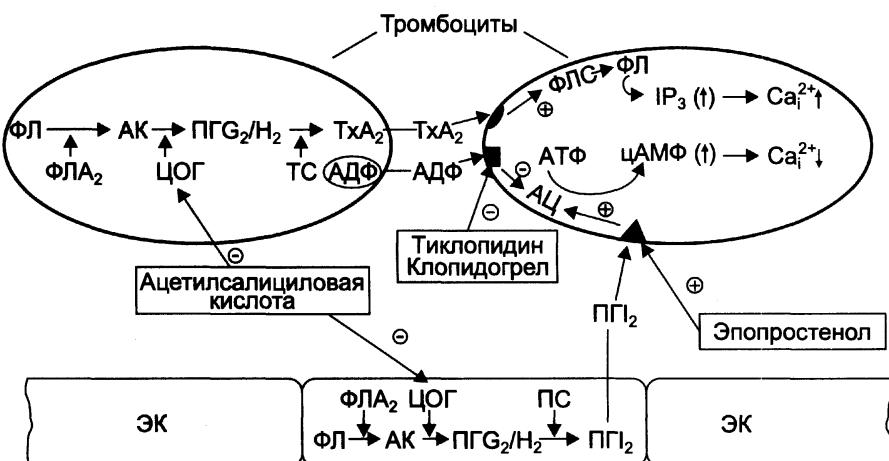


Рис. 27.2. Механизмы действия антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина и эпопростенола).

ЭК – эндотелиальная клетка; ФЛ – фосфолипиды клеточных мембран; АК – арахидоновая кислота; ФЛА₂ – фосфолипаза A₂; ЦОГ – циклооксигеназа; ТС – тромбоксансинтетаза; ПС – простациклинсинтетаза; PG_{G2/H2} – циклические эндопероксиды; TxA₂ – тромбоксан A₂; PG_{I2} – простациклин; АЦ – аденилатциклаза; ФЛС – фосфолипаза С; IP₃ – инозитол-1,4,5-трифосфат.

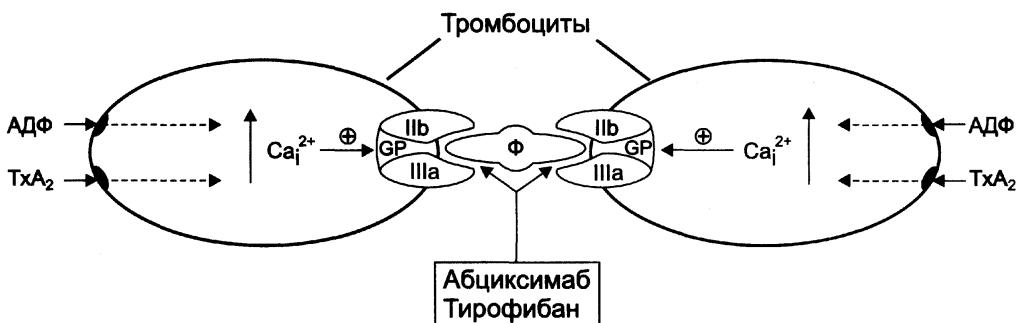


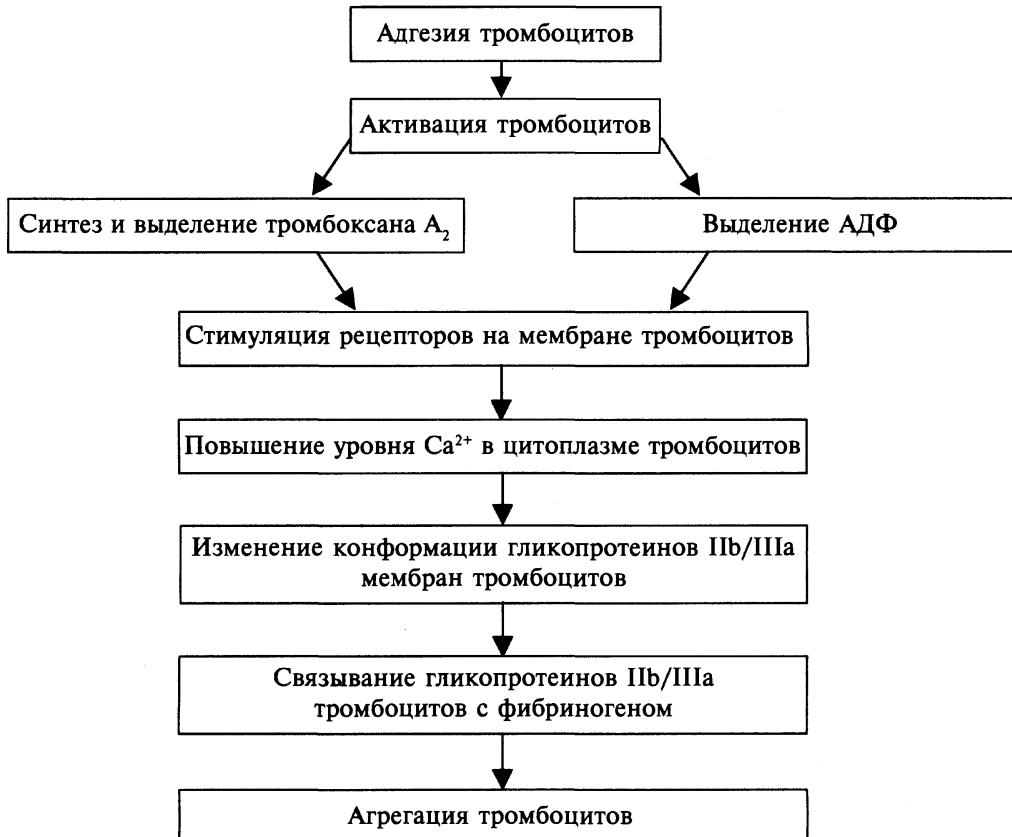
Рис. 27.3. Механизм агрегации тромбоцитов и антиагрегантное действие блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa.

TxA₂ – тромбоксан A₂; Ф – фибриноген; + – изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa.

тов и связанную с ними через G_s-белок аденилатциклазу. В результате в тромбоцитах повышается уровень цАМФ и снижается концентрация цитоплазматического Ca²⁺ (см. рис. 27.2). Это препятствует изменению конформации гликопротеинов IIb/IIIa и они утрачивают способность связывать фибриноген. Таким образом, простациклин предупреждает агрегацию тромбоцитов. Под действием простациклина также снижается концентрация Ca²⁺ в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к расширению сосудов.

Можно упрощенно выделить следующую последовательность основных событий, которые приводят к агрегации тромбоцитов (см. схему 27.1).

Основная направленность действия антиагрегантов, которые в настоящее время применяют в клинической практике, в основном связана с устранением действия тромбоксана A₂ и АДФ, а также с блокадой гликопротеинов IIb/IIIa мембран тромбоцитов. Используют также вещества, которые действуют другим образом, в частности, повышают концентрацию цАМФ в тромбоцитах и, следо-

Схема 27.1. Механизм агрегации тромбоцитов.

вательно, снижают в них концентрацию Ca^{2+} . Могут быть выделены следующие группы средств, уменьшающих агрегацию тромбоцитов.

Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A_2

- а) ингибиторы циклооксигеназы

Ацетилсалициловая кислота

- б) ингибиторы циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы

Индобуфен

Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы

Эпопростенол

Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты

Тиклопидин, Клонидогрел

Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов

Дипиридамол

Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мемран тромбоцитов

- а) моноклональные антитела

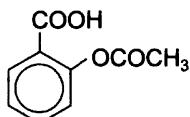
Абциксимаб

- б) синтетические блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa

Эптифибатид, Тирофiban

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) – известное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее средство – в настоящее время

широко применяется в качестве антиагреганта. Антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты связывают с ее ингибирующим влиянием на синтез тромбоксана А₂ в тромбоцитах.



Кислота ацетилсалициловая

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибитирует циклооксигеназу (вызывает необратимое ацетилирование фермента), и таким образом нарушает образование из арахидоновой кислоты циклических эндопероксидов, предшественников тромбоксана А₂ (см. рис. 27.2), при этом уменьшается не только синтез тромбоксана А₂ в тромбоцитах, но и синтез простатиклина в эндотелиальных клетках сосудов. Однако путем подбора соответствующих доз и режима дозирования можно добиться преимущественного действия ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбоксана А₂. Это связано с существенными различиями между тромбоцитами и эндотелиальными клетками.

Тромбоциты – безъядерные клетки – не имеют системы ресинтеза белка и, следовательно, не способны синтезировать циклооксигеназу. Поэтому при необратимом ингибировании циклооксигеназы нарушение синтеза тромбоксана А₂ сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита – в течение 7–10 дней. Однако вследствие образования новых тромбоцитов антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты продолжается меньший период времени и для достижения стабильного эффекта препарата его рекомендуют назначать 1 раз в сутки.

В клетках эндотелия происходит ресинтез циклооксигеназы, вследствие чего ее активность восстанавливается уже через несколько часов после необратимого ингибирования ацетилсалициловой кислотой. Поэтому при назначении препарата 1 раз в сутки не происходит существенного снижения синтеза простатиклина.

Кроме того, ацетилсалициловая кислота приблизительно на 30% подвергается пресистемному метаболизму в печени, вследствие чего ее концентрация в системном кровотоке ниже, чем в портальной крови. В результате на тромбоциты, циркулирующие в портальном кровотоке, ацетилсалициловая кислота действует в более высоких концентрациях, чем на эндотелиальные клетки системных сосудов. Поэтому для подавления синтеза тромбоксана А₂ в тромбоцитах необходимы меньшие дозы ацетилсалициловой кислоты, чем для подавления синтеза простатиклина в клетках эндотелия. При увеличении дозы ацетилсалициловой кислоты ее угнетающее действие на синтез простатиклина становится более выраженным, что может привести к уменьшению антиагрегантного эффекта препарата. В связи с указанными особенностями ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагреганта рекомендуют назначать в небольших дозах (обычно 100 мг) 1 раз в сутки.

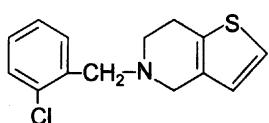
Как антиагрегант ацетилсалициловая кислота используется для профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, для профилактики ишемического инсульта и тромбозов периферических сосудов, при аортокоронарном шунтировании и коронарной ангиопластике. Ацетилсалициловую кислоту назначают внутрь в дозах 75–325 мг 1 раз в сутки на протяжении длительного времени. В настоящее время в распоряжении врачей имеются препараты ацетилсалициловой кислоты, предназначенные для профилактики тромбозов, которые содержат 50–325 мг действующего вещества – Аспирин кардио, Буферин, Новандол, Тромбо АСС и др.

Основные побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты связаны с угнетением циклооксигеназы. При этом нарушается образование простагландинов Е₂ и I₂ (простациклина), которые оказывают гастропротекторное действие. В результате даже при непродолжительном применении ацетилсалициловая кислота может вызвать повреждение эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенный эффект). При применении ацетилсалициловой кислоты возможны желудочно-кишечные кровотечения и другие геморрагические осложнения. Избирательное ингибирирование циклооксигеназы приводит к активации липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты и образованию лейкотриенов, обладающих бронхоконстрикторными свойствами. У больных бронхиальной астмой ацетилсалициловая кислота может провоцировать начало приступа («аспириновая астма»). Возможны аллергические реакции.

Индубуфен (Ибустрин) уменьшает синтез тромбоксана А₂ вследствие одновременного ингибирирования циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы. В отличие от ацетилсалициловой кислоты индубуфен вызывает обратимое ингибирирование циклооксигеназы. При приеме этого препарата наблюдается относительное увеличение количества простациклина (увеличивается соотношение простациклин/тромбоксан А₂). Индубуфен подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у ацетилсалициловой кислоты.

Еще один путь уменьшения агрегации тромбоцитов – стимуляция простациклиневых рецепторов. С этой целью используют препарат простациклина Эпостенол. Действие простациклина противоположно действию тромбоксана А₂ не только на тромбоциты, но и на тонус сосудов. Он вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления. Этот эффект простациклина используется при легочной гипертензии. Так как простациклин быстро разрушается в крови ($t_{1/2}$ около 2 мин) и поэтому действует непродолжительно, препарат вводят инфузионно. Из-за короткого действия эпостенол не нашел широкого применения в качестве антиагреганта. Возможная область использования антиагрегантного действия эпостенола – профилактика агрегации тромбоцитов при экстракорпоральном кровообращении.

Тиклопидин (Тиклид) – производное тиенопиридинина, ингибитирует агрегацию тромбоцитов, вызываемую АДФ. Антиагрегантный эффект тиклопидина связан с образованием активного метаболита, который необратимо и селективно нарушает взаимодействие АДФ с рецепторами в мембране тромбоцитов. Это приводит к устранению стимулирующего действия АДФ на тромбоциты и снижению в них концентрации цитоплазматического Ca^{2+} (см. рис. 27.2). В результате не изменяется конформация гликопroteинов IIb/IIIa в мембране тромбоцитов и нарушается их связывание с фибриногеном.



Тиклопидин

Максимальный эффект при постоянном приеме тиклопидина достигается через 3–7 дней (время, необходимое для действия активного метаболита) и после отмены препарата сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней). Тиклопидин назначают при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, для предупреждения тромбоза при

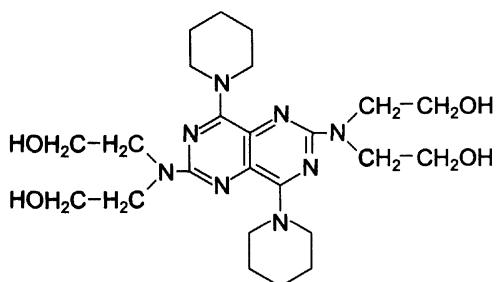
342 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

аортокоронарном шунтировании, ангиопластике, атеросклерозе периферических артерий. Препарат эффективен при приеме внутрь, назначают 2 раза в сутки во время еды.

Применение тиклопидина ограничивается его побочными эффектами. Возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (20%), боли в животе, кожные высыпания (11–14%). Отмечается повышение в плазме крови уровня атерогенных липопротеинов. Кровоточивость является общим осложнением при применении антиагрегантов. Опасным осложнением является нейтропения, которая встречается по разным данным у 1–2,4% больных, получавших тиклопидин в течение первых трех месяцев лечения. Возможны тромбоцитопения, агранулоцитоз, очень редко – апластическая анемия. В связи с этим при применении тиклопидина необходим систематический контроль крови.

Клопидогрел (Плавикс) сходен с тиклопидином по химической структуре, основным эффектам и механизму действия. Так же, как тиклопидин, является пролекарством и метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Значимое ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается со второго дня лечения, максимальный эффект достигается через 4–7 дней. После отмены препарата действие его сохраняется в течение 7–10 дней. Клопидогрел превосходит тиклопидин по активности – в суточной дозе 75 мг он вызывает такое же снижение агрегации тромбоцитов и удлинение времени кровотечения, что и тиклопидин в суточной дозе 500 мг. Применяется клопидогрел в основном по тем же показаниям, что тиклопидин и ацетилсалциловая кислота, принимают внутрь 1 раз в день независимо от приема пищи. По сравнению с тиклопидином побочные эффекты клопидогрела выражены в меньшей степени (диарея – 4,5%, сыпь – 6%). Применение клопидогрела сопряжено с меньшим риском возникновения такого серьезного осложнения, как нейтропения (0,1%).

Дипиридамол (Курантин, Персантин) вначале был предложен как коронарорасширяющее средство. Позже была выявлена его способность угнетать агрегацию тромбоцитов. В настоящее время дипиридамол применяется в основном в качестве антиагреганта для профилактики тромбозов. Антиагрегантное действие



Дипиридамол

дипиридамола связывают с повышением уровня цАМФ в тромбоцитах, в результате чего в них снижается концентрация цитоплазматического Ca^{2+} . Происходит это по нескольким причинам. В частности, дипиридамол ингибирует фосфодиэстеразу, которая инактивирует цАМФ. Кроме того, дипиридамол угнетает захват аденоозина эндотелиальными клетками и эритроцитами и его метаболизм (угнетает фермент аденоозиндезаминазу) и тем самым повышает уровень аденоозина в крови (рис. 27.4). Аденозин стимулирует A_2 -рецепторы тромбоцитов и повышает активность связанной с этими рецепторами аденилатциклазы, в результате в тромбоцитах увеличивается образование цАМФ и снижается уровень цитоплазмати-

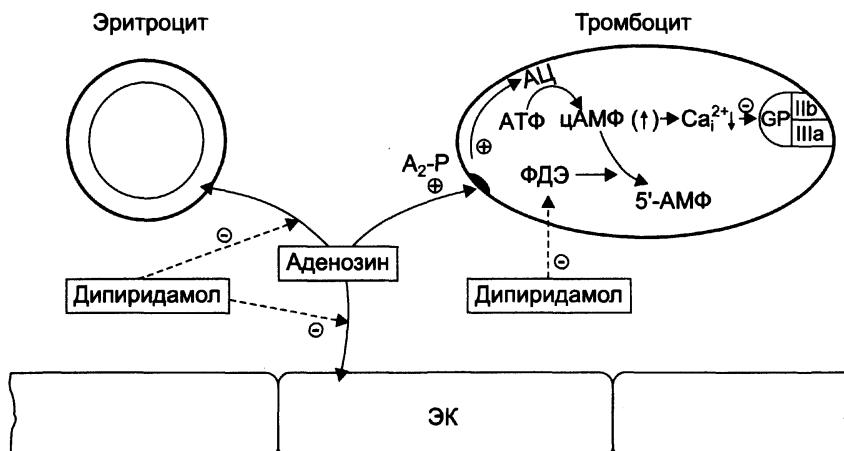


Рис. 27.4. Механизм антиагрегантного действия дипиридамола.

ЭК – эндотелиальная клетка; A_2 -Р – аденоzinовый A_2 -рецептор; ФДЭ – фосфодиэстераза цАМФ; АГ – аденилатцилаза; ГП IIb/IIIa – гликопротеины IIb/IIIa.

ческого Ca^{2+} . Дипиридамол также повышает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, вследствие чего вызывает вазорелаксацию.

Применяют дипиридамол для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также при заболеваниях периферических артерий. Назначают внутрь 3–4 раза в день за 1 ч до приема пищи. При применении дипиридамола возможны головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, диспептические явления, кожные сыпи. Опасность кровотечений меньше, чем при применении ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамол противопоказан при стенокардии напряжения (возможен «синдром обкрадывания»).

Пентоксифилин (Агапурин, Трентал) также, как дипиридамол, ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень цАМФ. В результате в тромбоцитах снижается уровень цитоплазматического Ca^{2+} . Это приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов. Пентоксифилин обладает и другими свойствами – повышает деформируемость эритроцитов, снижает вязкость крови, оказывает сосудорасширяющее действие и таким образом улучшает микроциркуляцию.

Пентоксифилин применяют при нарушениях мозгового кровообращения, расстройствах периферического кровообращения различного генеза, соудистой патологии глаз (см. гл. 23). В качестве побочных эффектов отмечают диспептические явления, головокружение, покраснение лица. Возможны понижение артериального давления, тахикардия, аллергические реакции, кровотечения. Так же, как дипиридамол, может провоцировать приступы при стенокардии напряжения.

Относительно недавно появилась принципиально новая группа антиагрегантов, которые непосредственно взаимодействуют с гликопротеинами IIb/IIIa мембран тромбоцитов, нарушая их связывание с фибриногеном.

Первый препарат из этой группы – а б ц и к с и м а б (РеоПро) представляет собой «химерные» мышиные/человеческие моноклональные антитела (Fab-фрагмент мышиных антител к гликопротеинам IIb/IIIa, соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина человека). Абциксимаб неконкурентно ингибирует связывание фибриногена с гликопротеинами IIb/IIIa в мембране тромбоцитов и таким образом нарушает их агрегацию (см. рис. 27.3). Агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч после однократного введения. Препарат вводят внутри-

344 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

венно (в виде инфузии) для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных артерий, в ряде случаев при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта. При применении препарата могут возникнуть кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутричерепные, в мочеполовых путях), тошнота, рвота, гипотензия, брадикардия, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения.

Поиски препаратов с таким же механизмом действия, но с менее выраженными аллергенными свойствами привели к созданию синтетических блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa. На основе барборина (пептид, выделенный из яда карликовой гремучей змеи) был получен препарат эптифибатид (Интегрилин), который конкурентно вытесняет фибриноген из связи с рецепторами и таким образом нарушает агрегацию тромбоцитов. Препарат вводят внутривенно в виде инфузии; антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 4–6 ч после прекращения инфузии. Препарат рекомендован для профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, при чрескожной коронарной ангиопластике. Опаснымсложнением при применении эптифибатида являются кровотечения, возможна тромбоцитопения.

Тирофiban (Аграстат) – непептидный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa. Как и эптифибатид, тирофiban блокирует гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы конкурентно. Вводят препарат внутривенно (инфузионно). Скорость наступления эффекта, продолжительность действия и показания к применению такие же, как у эптифибатида. Побочные эффекты – кровотечения, тромбоцитопения.

Чтобы расширить возможности применения препаратов этой группы, были созданы блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa, эффективные при введении внутрь – ксемилофiban, сибрафибан и др. Сибрафибан представляет собой пролекарство и превращается в активное вещество в результате двух ферментативных реакций. В настоящее время эти препараты проходят клинические испытания.

27.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Повреждение сосудистой стенки инициирует не только агрегацию тромбоцитов, но и свертывание крови. Известно множество факторов (плазменных, тканевых, тромбоцитарных), которые являются участниками этого процесса. Большинство из них – это белки плазмы крови, которые циркулируют в крови в неактивном состоянии, но последовательно активируются в процессе свертывания крови. Для объяснения действия лекарственных препаратов необходимо упомянуть фактор VII (проконвертин), фактор IX (Кристмаса), фактор X (Стюарта–Прауера), фактор II (протромбин). Эти факторы свертывания крови являются проферментами и, в результате активации, превращаются в протеолитические ферменты. Факторы VIII и V после активации выполняют роль белков-кофакторов этих ферментов, повышающих их протеолитическую активность.

Фактор VII изначально обладает невысокой протеолитической активностью, но в результате взаимодействия с тканевым фактором его протеолитическая активность быстро возрастает. Активированный фактор VII (фактор VIIa) вместе с тканевым фактором и Ca^{2+} образует комплекс, который вызывает частичный протеолиз факторов IX и X и, таким образом, активирует их. Фактор IXa, в свою очередь, дополнительно активирует фактор X (переводит его в фактор Xa). Фактор Xa действует на протромбин (фактор II) и превращает его в тромбин (фактор IIa). Тромбин вызывает частичный протеолиз фибриногена с образованием фибрина (рис. 27.5).

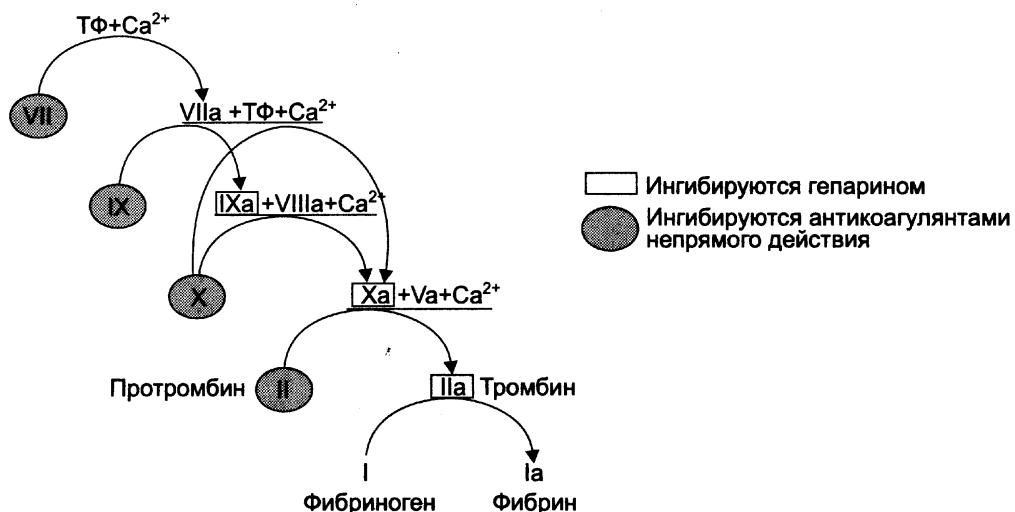


Рис. 27.5. Схема активации свертывания крови при повреждении сосудистой стенки (Из: Katzung B.G. Basic and clinical pharmacology. – NY, 2001, с изм.).

Жирной чертой подчеркнуты комплексы факторов свертывания крови, связанные с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. Комплекс VIIa + ТФ + Ca²⁺ активирует факторы X и IX (ТФ – тканевый фактор). Комплекс IXa + VIIIa + Ca²⁺ дополнительно активирует фактор X. Комплекс Xa + Va + Ca²⁺ (протромбиназа) способствует превращению протромбина в тромбин.

Протеолитическая активация факторов свертывания крови в значительной степени ускоряется, когда эти факторы через ионы Ca²⁺ связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. Эти фосфолипиды выполняют роль своеобразной матрицы, на которой факторы свертывания собираются в комплексы при участии ионов Ca²⁺. При этом скорость активации факторов в этих комплексах возрастает в 10 тысяч раз и более. Необходимым условием формирования таких комплексов является способность факторов II, VII, IX и X связываться с Ca²⁺. Эти факторы содержат отрицательно заряженные остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот, которые и обеспечивают их связывание с Ca²⁺. Образование γ-карбоксиглутаминовых кислот происходит в печени при участии витамина K. При дефиците витамина K в крови появляются неполноценные II, VII, IX и X факторы свертывания крови; в результате нарушается образование фибринита.

27.2.1. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Антикоагулянты, используемые в клинической практике, или ингибируют активные факторы свертывания непосредственно в крови, или нарушают образование факторов свертывания в печени. Поэтому их разделяют на две группы.

А. Антикоагулянты прямого действия (действующие непосредственно в крови):

- гепарин стандартный (нефракционированный);
- низкомолекулярные гепарины: эноксапарин-натрий, надропарин-кальций, далтепарин-натрий, ревипарин-натрий;
- гепариноиды: суподексид, данапароид;
- препарат антитромбина III;
- препараты гирудина: лепирудин.

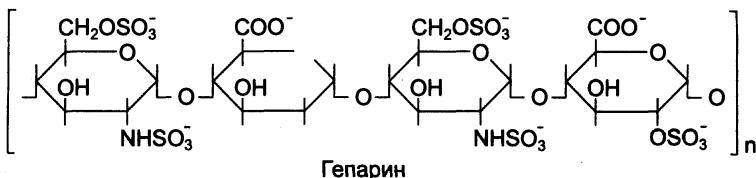
346 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Б. Антикоагулянты непрямого действия (угнетающие синтез факторов свертывания в печени).

- производные кумарина: аценокумарол, этилбискумацетат, варфарин;
- производные индандиона: фениндион.

27.2.1.1. Антикоагулянты прямого действия

Гепарин – это сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-уроновой кислоты. Образуется тучными клетками во многих тканях; в больших количествах содержится в печени, легких, слизистой оболочке кишечника. Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота. В процессе выделения получается смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и различной молекулярной массой (от 3000 до 40 000 Д). Фракции с различной молекулярной массой несколько отличаются друг от друга по биологической активности и фармакокинетическим свойствам. Поэтому препараты гепарина, получаемые разными способами и из разных источников, могут обладать неодинаковой антикоагулянтной активностью, вследствие чего необходимо проводить их биологическую стандартизацию. Активность гепарина определяется по способности удлинять время свертывания крови (1 мг стандартного гепарина содержит 130 ЕД).



Гепарин

Гепарин оказывает свое действие на факторы свертывания крови только после образования комплекса с эндогенным антикоагулянтом антитромбином III. Антитромбин III, гликопротеин плазмы крови, является ингибитором сериновых протеаз, к которым относятся факторы свертывания крови IIa (тромбин), IXa и Xa (а также XIa, XIIa и некоторые др.), однако процесс инактивации факторов под действием одного антитромбина III протекает очень медленно. Гепарин вызывает конформационные изменения в молекуле антитромбина III, что приводит к ускорению этого процесса примерно в 1000 раз.

Основное действие комплекса гепарин–антитромбин III направлено против тромбина и фактора Xa, но механизмы ингибирования этих факторов имеют некоторые отличия. Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина. В то же время быстрая инактивация фактора Xa комплексом гепарин–антитромбин III не требует связывания этого фактора с гепарином. Фракции гепарина с относительно короткой полимерной цепью, содержащей менее 18 сахаридных единиц, не могут одновременно присоединять антитромбин III и тромбин и поэтому не обладают антитромбиновой активностью. Их действие в основном связано с инактивацией фактора Xa и, следовательно, с нарушением превращения протромбина в тромбин.

Гепарин снижает уровень липидов в крови вследствие активации липопротеинлипазы, которая гидролизует триглицериды с освобождением свободных жирных кислот. Гепарин подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток.

В основном гепарин вводят внутривенно и иногда подкожно. При внутривенном введении действие наступает сразу и продолжается 2–6 ч. При подкожном введении гепарин начинает действовать через 1–2 ч, продолжительность действия составляет 8–12 ч (назначают 2–3 раза в сутки). Гепарин в крови связывается со многими белками, в том числе с такими, которые его нейтрализуют (тромбоцитарный фактор 4 и некоторые другие). Высокий уровень этих белков в крови может вызвать относительную резистентность к препарату. Кроме того, гепарин связывается с макрофагами и эндотелиальными клетками, при этом происходит его деградация (деполимеризация). Гепарин также метаболизируется в печени и выводится почками.

Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, для предупреждения тромбоза периферических артерий, при протезировании клапанов сердца и экстракорпоральном кровообращении. Дозируют гепарин в единицах действия (ЕД).

Наиболее частым осложнением гепаринотерапии являются кровотечения, причиной которых может быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения). Связывание гепарина с фактором Виллебранда, по-видимому, объясняет его ингибирующее воздействие на адгезию и агрегацию тромбоцитов. В таких случаях гепарин отменяют, а при серьезных кровотечениях, кроме того, вводят внутривенно протамина сульфат, который нейтрализует гепарин, образуя с ним нерастворимый комплекс.

Тромбоцитопения наблюдается на 7–14-й день лечения примерно у 1–5% больных, получающих гепарин. Причиной такой тромбоцитопении является появление антител к комплексу гепарин – фактор 4 тромбоцитов. Этот комплекс образуется на мемbrane тромбоцитов при нейтрализации гепарина фактором 4 (гликопротеин тромбоцитарного происхождения), который высвобождается при агрегации тромбоцитов. Менее чем у 1% больных с тромбоцитопенией наблюдается тромбоз вследствие активации тромбоцитов антителами к комплексу гепарин – фактор 4, что вызывает их агрегацию. Это состояние требует отмены гепарина и назначения антикоагулянтов, не вызывающих тромбоцитопению, таких как данапароид и лепирудин (см. стр. 348).

При длительном введении гепарина (более 3 мес) может развиться остеопороз. Это особенно важно учитывать при назначении гепарина во время беременности. Довольно редким осложнением гепаринотерапии является гиперкалиемия, связанная с ингибированием синтеза альдостерона в надпочечниках.

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины состоят из фрагментов гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Д (в среднем 4000–5000 Д). Получают их путем фракционирования, гидролиза или деполимеризации обычного (нефракционированного) гепарина. Эти препараты, также, как и гепарин, действуют на факторы свертывания в комплексе с антитромбином III, но отличаются от гепарина следующими свойствами:

- в большей степени угнетают активность фактора Xa, чем фактора IIa;
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины – около 90%, стандартный гепарин – 20%);
- действуют более продолжительно, что позволяет их вводить 1–2 раза в сутки;
- имеют меньшее сродство к фактору 4 тромбоцитов и поэтому реже, чем стандартный гепарин, вызывают тромбоцитопению;
- меньше опасность развития остеопороза.

348 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

В отечественной практике используются следующие препараты низкомолекулярных гепаринов – эноксапарин-натрий (Клексан), надропарин-кальций (Фраксипарин), далтепарин-натрий (Фрагмин), ревипарин-натрий (Кливарин). Эти препараты неоднородны по своему составу (содержат разные фракции гепарина), вследствие чего несколько отличаются друг от друга по физико-химическим и фармакокинетическим свойствам и по активности.

Низкомолекулярные гепарины в основном применяют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (в особенности, после хирургического вмешательства), для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Препараты низкомолекулярных гепаринов показаны для профилактики и терапии тромбозов в акушерской практике. Вводят препараты только подкожно. Дозируют в МЕ (международных единицах).

Низкомолекулярные гепарины, так же, как и препараты нефракционированного гепарина, могут вызвать кровотечения. В первые дни лечения возможна умеренная тромбоцитопения. Низкомолекулярные гепарины в ряде случаев повышают активность печеночных ферментов, могут вызывать аллергические реакции. Эффекты низкомолекулярных гепаринов не полностью устраняются протамина сульфатом.

Гепариноиды – сульфатированные гликозаминогликаны, родственные по структуре гепарину. Так же, как гепарин, усиливают ингибирующее действие антитромбина III на факторы свертывания крови. По многим важным характеристикам отличаются от гепарина и низкомолекулярных гепаринов, поэтому их выделяют в особую группу. К данной группе принадлежат данапароид и суподексид. Получают эти препараты из слизистой оболочки кишечника свиньи.

Данапароид (Органон) содержит смесь гепаран сульфата, дерматан сульфата и хондроитин сульфата. Данапароид более выраженно ингибирует фактор Ха, чем протромбин. Препарат вводят под кожу при профилактике и лечении венозных тромбозов. Данапароид не связывается с фактором 4 тромбоцитов, поэтому не вызывает тромбоцитопению. Вследствие этого он показан в тех случаях, когда терапия гепарином осложняется тромбоцитопенией (см. стр. 347).

Суподексид (Вессел Дэу Ф) состоит из смеси гепаран сульфата и дерматан сульфата. Суподексид в большей степени снижает активность фактора Ха, мало влияя на активность протромбина. Препарат повышает фибринолитическую активность, оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, обладает гиполипидемическими свойствами. Суподексид показан при заболеваниях периферических сосудов с повышенным риском тромбообразования. Существуют лекарственные формы препарата для парентерального (внутривенного и внутримышечного) введения и для приема внутрь.

Антитромбин III необходим для проявления антикоагулянтного действия гепарина, а также низкомолекулярных гепаринов и гепариноидов. При наследственной недостаточности антитромбина III используют его препарат, который вводят внутривенно. При длительном применении гепарина увеличивается потребление антитромбина III, вследствие чего его концентрация в крови заметно снижается. Это уменьшает эффективность проводимой гепаринотерапии. В таких случаях также вводят антитромбин III.

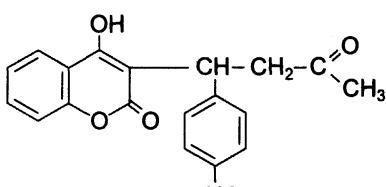
Гирудин представляет собой белок с молекулярной массой 7 кД, который впервые был обнаружен в слюнных железах медицинских пиявок *Hirudo medicinalis*. Гирудин, как и гепарин, относится к антикоагулянтам, действующим непосредственно в крови, но в отличие от него является прямым ингибитором тромбина. Гирудин избирательно связывается с тромбином и инактивирует его без участия

антитромбина III. Ингибиование носит необратимый характер. В отличие от гепарина гирудин обладает способностью ингибиривать тромбин, связанный с тромбом, и, таким образом, задерживает рост тромба. Гирудин не взаимодействует с фактором 4 тромбоцитов и поэтому не вызывает тромбоцитопению.

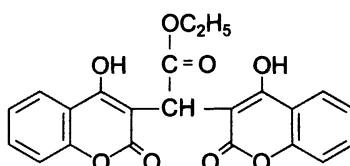
Для клинического применения получен рекомбинантный препарат гирудина – лепирудин (Рефлюдан), который рекомендуют использовать для профилактики возможных тромбоэмболических осложнений при тромбоцитопении, вызванной гепарином. Вводят лепирудин внутривенно. Применение препарата может осложниться кровотечениями. Специфического антидота у препаратов гирудина нет.

27.2.1.2. Антикоагулянты непрямого действия

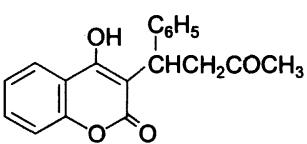
Эти препараты (приведены на с. 346) в отличие от гепарина не оказывают влияния на факторы свертывания непосредственно в крови. Они ингибирывают синтез в печени белков плазмы крови, зависимых от витамина К – фактора II (протромбин), факторов VII, IX и X (см. рис. 27.5). Витамин К необходим для образования функционально полноценных факторов, так как выполняет роль кофермента в реакции гамма-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. Коферментную активность проявляет восстановленная форма витамина К – гидрохинон. В процессе реакции карбоксилирования витамин К-гидрохинон окисляется с образованием неактивного витамина К-эпоксида. Антикоагулянты непрямого действия препятствуют обратному превращению (восстановлению) витамина К-эпоксида в активный витамин К-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, вследствие чего их относят к антагонистам витамина К.



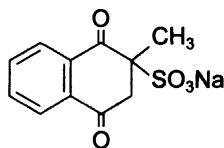
Аценокумарол
(Синкумар)



Этилбискумацетат
(Неодикумарин)



Варфарин



Викасол
(витамин K₃)

Антикоагулянты непрямого действия снижают концентрацию факторов свертывания в крови не сразу. Их действие характеризуется латентным периодом. При этом разные препараты этой группы несколько отличаются по быстроте развития эффекта. Антикоагулянтный эффект аценокумарола достигает максимальной величины через 24–48 ч, а этилбискумацетата – через 12–30 ч. Такое медленное развитие эффекта объясняется тем, что при введении этих препаратов в кровь еще какое-то время циркулируют полноценные факторы свертывания. Препараты антикоагулянтов непрямого действия в среднем действуют около 2–4 дней и обладают способностью к кумуляции.

Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий (тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмбологических осложнений при мерцательной аритмии предсердий, инфаркте миокарда, протезировании клапанов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде. Препараты вводят внутрь. Лечение проводят под обязательным контролем уровня протромбина в плазме крови. Методом контроля является определение протромбинового времени – показателя, величина которого зависит от содержания в крови протромбина, факторов IX и X.

Наиболее частыми осложнениями при применении препаратов антикоагулянтов непрямого действия являются кровотечения. Риск возникновения кровотечений усиливается при одновременном применении аспирина и других антиагрегантов. Для остановки кровотечений, вызванных антикоагулянтами непрямого действия, следует вводить препараты витамина K₁, концентрат протромбинового комплекса (содержит факторы II, VII, IX и X).

К другим побочным эффектам антикоагулянтов непрямого действия относятся аллергические реакции, диарея, дисфункция печени, некроз кожи. Препараты антикоагулянтов непрямого действия проникают через плаценту и могут оказывать тератогенное действие, поэтому они противопоказаны при беременности. Фениндион (фенилин) помимо перечисленных побочных эффектов может вызвать угнетение кроветворения.

27.2.2. Средства, повышающие свертывание крови

Средства, повышающие свертывание крови, применяются для остановки кровотечений, поэтому их относят к гемостатическим средствам (гемостатикам) или антигеморрагическим средствам. Эта группа включает вещества, которые необходимы для образования факторов свертывания крови (препараты витамина K), и препараты факторов свертывания крови.

27.2.2.1. Препараты витамина К

Витамин K существует в виде двух форм – витамина K₁ (филлохинон), обнаруженного в растениях, и витамина K₂ – группы соединений (менахиноны), синтезируемых микроорганизмами (в частности, микрофлорой кишечника человека). Витамины K₁ и K₂ – это жирорастворимые соединения, которые являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона и различаются по длине и характеру боковой углеродной цепи. Витамин K₁ получен синтетическим способом, его препарат известен под названием ф и т о м е н а д и о н. Синтезирован водорастворимый предшественник витамина K, 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион), обладающий провитаминной активностью. Это соединение было названо витамином K₃. Производное витамина K₃ менадиона натрия бисульфит используется в медицинской практике под названием в и к а с о л.

Витамин K необходим для синтеза протромбина (фактора II) и факторов свертывания крови VII, IX и X в печени. Известно участие витамина K в синтезе белка костной ткани остеокальцина.

Структура всех витамин K-зависимых белков имеет общую особенность – эти белки содержат остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот, которые связывают ионы Ca²⁺. Витамин K-гидрохинон является коферментом в реакции γ-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. При недостаточности в организме

витамина К в крови появляются неактивные предшественники факторов свертывания крови, вследствие чего дефицит витамина К в организме очень быстро приводит к нарушению свертывания крови. Поэтому основными и наиболее ранними проявлениями К-витаминной недостаточности являются кровотечения и кровоизлияния.

Препараты витамина К используют для предупреждения и остановки кровотечений и других геморрагических осложнений, вызванных недостаточностью витамина К в организме. Так, эти препараты применяют при геморрагическом синдроме новорожденных. К-авитаминоз у новорожденных может быть вызван как недостаточным поступлением витамина K₁, так и отсутствием микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин K₂. Для предупреждения таких осложнений рекомендуется профилактическое введение витамина K₁ новорожденным в первые часы жизни.

Препараты витамина К показаны при снижении всасывания витамина К в кишечнике, что может быть связано с нарушением выделения желчи при обтурационной желтухе (желчь необходима для всасывания жирорастворимого витамина К) или с синдромом мальабсорбции (при спру, энтероколитах, болезни Крона и др.).

При кровотечениях, вызванных антикоагулянтами непрямого действия, эффективны препараты витамина K₁, вводят внутрь и внутривенно медленно.

Препараты витамина К могут вызывать аллергические реакции (сыпь, зуд, эритема, бронхоспазм). При внутривенном введении возникает риск анафилактоидных реакций. При применении препаратов витамина K₃ (викасол) существует опасность развития гемолитической анемии и гипербилирубинемии у новорожденных.

27.2.2.2. Препараты факторов свертывания крови

Необходимость в таких препаратах возникает при недостаточности одного или нескольких факторов свертывания крови.

Антигемофильный фактор VIII (Гемофил М, Иммунат, Коэйт XII) представляет собой очищенную лиофилизированную фракцию человеческой плазмы, содержащую фактор VIII. Криопреципитат – концентрат белков плазмы крови, в состав которого кроме фактора VIII входит фактор Виллебранда и фибриноген.

Препараты фактора VIII вводят внутривенно при наследственной (гемофилия А) и приобретенной недостаточности фактора VIII. Криопреципитат, кроме того, используют для заместительной терапии при болезни Виллебранда (наследственная недостаточность фактора Виллебранда) и афибриногенемии. При введении препаратов могут появиться побочные реакции в виде тахикардии, артериальной гипотензии, одышки. Возможны аллергические реакции – крапивница, повышение температуры тела, анафилактический шок, а также гемолиз эритроцитов.

Все препараты факторов свертывания, получаемые из плазмы крови, имеют существенный недостаток – возможность передачи вирусных инфекций (ВИЧ, гепатита). В настоящее время получены рекомбинантные препараты фактора VIII и фактора Виллебранда, применение которых снижает риск инфицирования.

Кроме препаратов факторов свертывания, при легкой форме гемофилии А и болезни Виллебранда применяют аналог аргинин-казопрессина десмопрессин (Адиуретин). Десмопрессин повышает уровень фактора Виллебранда в плазме крови, способствуя его выделению из эндоплазматического ретикулума эндотелиальных клеток, и увеличивает активность фактора VIII в плазме крови. Препарат вводят парентерально.

352 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Концентрат факторов протромбинового комплекса – фактор IX комплекс (Иммунин, Конайн 80), представляющий собой очищенную фракцию человеческой плазмы, обогащенную фактором IX, применяют при врожденном (гемофилия В) и приобретенном дефиците фактора IX, а также при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. Побочные эффекты такие же, как и у препаратов фактора VIII.

Местно для остановки кровотечений используют препарат тромбина (получают из плазмы крови доноров), а также гемостатические губки (коллагеновую, желатиновую). Применяют эти препараты для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов.

Кроме того, для остановки маточных, легочных, почечных, кишечных и других кровотечений используют препараты лекарственных растений – листья крапивы, траву тысячелистника, траву горца перечного, траву горца почечуйного, кору калины, цветки арники, лагохилус опьяняющий. Применяют лекарственные растения в виде настоев, настоек и экстрактов внутрь и местно.

27.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ

При образовании тромбов происходит активация фибринолитической системы, которая обеспечивает растворение (лизис) фибрина и разрушение тромба. Это приводит к восстановлению нормального кровотока.

В процессе фибринолиза происходит превращение неактивного плазминогена в плазмин (фибринолизин) при участии активаторов плазминогена. Плазмин гидролизует фибрин с образованием растворимых пептидов. Плазмин не обладает специфичностью и вызывает также разрушение фибриногена и некоторых других факторов свертывания крови. Это повышает риск развития кровотечений. Плазмин, циркулирующий в крови, быстро инактивируется α_2 -антiplазмином и другими ингибиторами и поэтому в норме не оказывает системного фибринолитического действия. Однако при определенных патологических состояниях или применении фибринолитических средств возможна чрезмерная активация системного фибринолиза, что может стать причиной кровотечений.

27.3.1. Фибринолитические (тромболитические) средства

Фибринолитические средства применяют для растворения образовавшихся тромбов при коронарном тромбозе (остром инфаркте миокарда), тромбозе глубоких вен, остром тромбозе периферических артерий, тромбоэмболии легочной артерии.

В качестве фибринолитических средств применяют препараты, которые активируют плазминоген: препараты стрептокиназы, препарат тканевого активатора плазминогена, препараты урокиназы.

Препараты стрептокиназы

Стрептокиназа (Целиаза, Авелизин, Стрептаза, Кабикиназа) — высокоочищенный белковый препарат, получаемый из культуры β -гемолитического стрептококка. Стрептокиназа приобретает протеолитическую активность только в комплексе с плазминогеном. При введении стрептокиназы образуется эквимолярный комплекс стрептокиназа — плазминоген, который превращает плазминоген в плазмин. Действие стрептокиназы на плазминоген проявляется как в тромбе, так и в плазме крови.

Стрептокиназу вводят внутривенно капельно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (наиболее эффективна первые 3–6 ч), при тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозах сосудов сетчатки. Дозируют стрептокиназу в МЕ (международных единицах).

Частым осложнением при применении стрептокиназы являются кровотечения, которые могут быть связаны как с активацией плазминогена, циркулирующего в крови (образующийся плазмин разрушает фибриноген – в результате снижается агрегация тромбоцитов), так и с растворением физиологических тромбов. Возможны тошнота, рвота, артериальная гипотензия. Вследствие антигенных свойств стрептокиназа может вызвать аллергические реакции, включая анафилактический шок. Опасность их возрастает при повторном введении препарата. Циркулирующие в крови антитела могут инактивировать стрептокиназу и снижать эффективность терапии.

Существует препарат стрептокиназы пролонгированного действия – стрептодеказа. Продолжительность фибринолитического действия стрептодеказы составляет 48–72 ч.

Анистреплаза (Эминаза) представляет собой комплекс стрептокиназы с ацилированным лизин-плазминогеном. Ацильная группа в молекуле плазминогена закрывает его каталитический центр, что препятствует активации плазминогена. Препарат является пролекарством и после отщепления ацильной группы приобретает способность превращать плазминоген в плазмин. Скорость деацилирования и, следовательно, скорость образования активного препарата зависит от характера ацильной группы и может составлять от 40 мин до нескольких часов. Анистреплазу вводят внутривенно. После однократного введения фибринолитический эффект сохраняется 4–6 ч. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у стрептокиназы.

Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы

Тканевой активатор плазминогена и урокиназа являются основными физиологическими активаторами плазминогена. Тканевой активатор плазминогена продуцируется эндотелиальными клетками и вызывает частичный протеолиз плазминогена, в результате чего превращается в плазмин. Отличительной особенностью тканевого активатора является высокое сродство к фибрину, который в сотни раз ускоряет его действие на плазминоген. В результате тканевой активатор с большей скоростью активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Таким образом, действие тканевого активатора плазминогена ограничивается фибрином тромба. Попадая в кровоток, тканевой активатор связывается со специфическим ингибитором и поэтому мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, а также в меньшей степени снижает уровень фибриногена.

Для клинического использования получен рекомбинантный препарат тканевого активатора плазминогена алтеплаза (Активаза, Актилизе). Препарат вводят внутривенно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (эффективен в первые 6–12 ч), при тромбоэмболии легочной артерии. Быстро метаболизируется в печени ($t_{1/2}$ 5–10 мин).

Несмотря на то, что алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении часто возникают геморрагические осложнения. В отличие от стрептокиназы не обладает антигенными свойствами.

354 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Уро^{киназа} образуется клетками почек, обнаружена в моче. В почках образуется одноцепочечная урокиназа (проурукиназа), которая под действием плазмина превращается в активную форму – двухцепочечную урокиназу. Двухцепочечная урокиназа оказывает прямое активирующее действие на плазминоген (не требуется образования комплекса с плазминогеном). Препарат двухцепочечной урокиназы получают из культуры эмбриональных клеток почек человека. Применяют при остром инфаркте миокарда, венозном и артериальном тромбозах, тромбоэмболии легочной артерии. Вводят внутривенно. Дозируют в МЕ (международных единицах). В сравнении с тканевым активатором плазминогена урокиназа в большей степени действует на циркулирующий в крови плазминоген, в результате образующийся в крови плазмин вызывает распад фибриногена – снижается агрегация тромбоцитов. Основными побочными эффектами являются кровотечения. Не обладает антигенными свойствами.

Получен рекомбинантный препарат одноцепочечной урокиназы (проурукиназы) с а р у п л а з а , проявляющий большую специфичность по отношению к фибрину тромба, чем урокиназа.

27.3.2. Антифибринолитические средства

Антифибринолитические средства применяют для остановки кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы, при травмах, хирургических вмешательствах, родах, заболеваниях печени, простатитах, меноррагиях, а также при передозировке фибринолитических средств. Для этих целей используют препараты, которые ингибируют активацию плазминогена или являются ингибиторами плазмина.

Аминокапроновая кислота связывается с плазминогеном и препятствует его превращению в плазмин. Кроме того, она препятствует действию плазмина на фибрин. Препарат вводят внутрь и внутривенно. Возможны побочные эффекты – артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии, головокружение, тошнота, диарея. Сходным действием обладает а м и н о м е т и л б е н з о й на я кислота (Амбен, Памба).

Транексамовая кислота (Циклокапрон) является ингибитором активации плазминогена. Препарат вводят внутрь и внутривенно. По эффективности превосходит аминокапроновую кислоту, действует более продолжительно. Вызывает диспептические явления (анорексия, тошнота, рвота, диарея), головокружение, сонливость. Возможны кожные аллергические реакции.

Апротинин (Гордокс, Контрикал, Трасилол, Ингитрил) ингибитор плазмина и другие протеолитические ферменты. Препарат вводят внутривенно. Побочные эффекты – артериальная гипотензия, тахикардия, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Ацетилсалicyловая кислота (Acidum acetyl-salicylicum)	Аспирин кардио, Буферин, Новандол, Тромбо АСС	Таблетки по 0,05, 0,1, 0,325 и 0,5 г	0,1–0,325 г внутрь 1 раз в день, предпочтительно в виде таблеток с кишечнорастворимым покрытием

Окончание таблицы

1	2	3	4
Тиклопидин (Ticlopidinum)	Тиклид	Таблетки по 0,25 г	0,25 г внутрь 2 раза в день во время еды. С осторожностью применять при нарушениях функции печени или почек, необходим анализ крови в течение первых 3 мес лечения
Клопидогрел	Плавикс	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,075 г	Внутрь по 1 таблетке 1 раз в день независимо от приема пищи. Избегать приема в течение 1 нед после ишемического инсульта
Дипиридамол (Dipyridamolum)	Курантил Персантин	Таблетки, покрытые оболочкой, и драже по 0,025, 0,05 и 0,075 г	0,025–0,1 г внутрь 3–4 раза в день за 1 ч до еды. У больных стенокардией напряжения возможен приступ стенокардии из-за синдрома обкрадывания. Следует избегать приема производных ксантина, в том числе содержащихся в чае или кофе
Эноксапарин-натрий (Enoxaparinum)	Клексан	Ампулы по 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 мл и 1 мл 10% раствора	20 мг (0,02) под кожу 1–2 раза в день
Гепарин (Heparinum)		Флаконы по 5 мл (в 1 мл – 5000, 10 000 и 20 000 ЕД)	5000–20 000 ЕД в вену и подкожно
Аценокумарол (Acenocumarolum)	Синкумар	Таблетки по 0,002 и 0,004 г	0,001–0,006 г внутрь 1 раз в день. Следует соблюдать особую осторожность при заболеваниях печени или почек, после недавнего хирургического вмешательства. Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью
Стрептокиназа (Streptokinaseum)	Целиаза Авелизин Стрептаза Кабикиназа	Ампулы по 250 000–500 000 ЕД (растворяют перед употреблением в 5 мл воды для инъекций и разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы)	250 000–500 000 ЕД внутривенно (капельно)
Аминокапроновая кислота (Acidum amino-capronicum)		Порошок; флаконы по 100 мл 5% раствора	2,0–3,0 внутрь 3–5 раз в день; 5,0 в вену (капельно)

Глава 28.**МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)**

Мочегонные средства (диуретики) – средства, которые увеличивают диурез (мочеотделение) и применяются для выведения из организма избыточных количеств воды и устранения отеков. Мочегонные средства также применяют для снижения артериального давления при артериальной гипертензии (см. гл. 21).

356 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

«Гипотензивные средства»), для выведения токсичных веществ из организма (формированный диурез).

Действие диуретиков реализуется в нефрона (структурном элементе почек), в котором происходит процесс образования мочи (рис. 28.1). В сосудистом клубочке нефрона происходит фильтрация плазмы крови через мембранны капилляров, в канальцевом аппарате нефрона 99% фильтрата реабсорбируется (подвергается обратному всасыванию), в канальцах происходит не только реабсорбция, но и секреция различных веществ в просвет канальцев.

В проксимальных канальцах обратному всасыванию подвергаются натрий, бикарбонаты, вода, ионы хлора. В целом подвергается реабсорбции 80–85% фильтрата. Реабсорбция ионов Na^+ осуществляется с участием транспортных систем (Na^+, H^+ -ионообменника апикальной мембранны эпителия проксимального канальца). С помощью Na^+, K^+ -АТФазы базальной мембранны эпителиальных клеток происходит дальнейшее выведение реабсорбированного Na^+ в межклеточную жидкость. Протон, проникающий в просвет канальца, взаимодействует с ионом HCO_3^- . В результате образуется угольная кислота, которая при участии фермента карбоангидразы распадается на CO_2 и H_2O , способные легко проникать через апикальную мембранны с помощью простой диффузии внутрь клетки. В эпителиальных клетках CO_2 при участии фермента карбоангидразы регидратируется в угольную кислоту, которая, в свою очередь, диссоциирует на протон и HCO_3^- . При этом H^+ -ион вновь используется в транспортном механизме Na^+, H^+ -ионообменника апикальной мембранны, а HCO_3^- переносится с помощью специфического носителя через базальную мембранны в межклеточную жидкость и затем в общий кровоток. Ионы Cl^- и вода реабсорбируются пассивно. Поскольку ионы реабсорбируются вместе с водой, внутриканальцевая жидкость изоосмотична плазме крови.

В нисходящей части, в колене и тонкой восходящей части петли Генле активной реабсорбции электролитов не происходит. Вместе с тем вода легко проникает из нисходящей части петли Генле путем простой диффузии (эта часть нефрона проницаема для воды). При этом осмотическое давление фильтрата повышается.

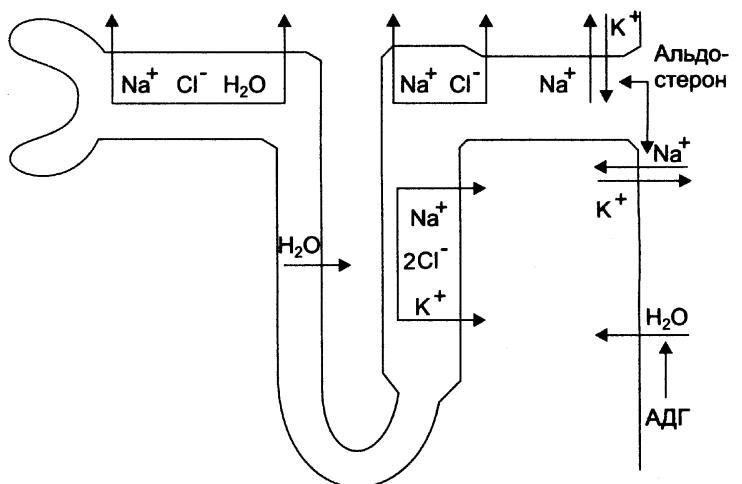


Рис. 28.1. Схема нефрона.

Пояснение в тексте (с. 356–357). (Из: Майский В.В. Фармакология с общей рецептурой. — М., 2002).

В толстой восходящей части петли Генле активно реабсорбируются ионы Na^+ , K^+ и 2Cl^- (совместный транспорт, котранспорт). Транспорт Na^+ , K^+ и 2Cl^- осуществляется котранспортером, который сам по себе электрически нейтрален, так как одновременно через апикальную мембрану переносятся два катиона и два аниона. При этом в клетках эпителия накапливается избыток ионов K^+ , так как калий переносится через базальную мембрану внутрь клетки с помощью Na^+ , K^+ -АТФазы. Это способствует обратной диффузии ионов K^+ в просвет толстой восходящей части петли Генле, что приводит, в конечном итоге, к формированию потенциала апикальной мембранны, создающего условия для транспорта ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} из просвета петли Генле по межклеточным промежуткам. Вода, в отличие от предыдущих отделов нефрона, очень плохо проникает через апикальную мембрану. Поскольку вода в этом отделе нефрона не реабсорбируется, внутреканальцевая жидкость становится гипотоничной (осмотическое давление фильтрата снижается), в то же время осмотическое давление интерстициальной жидкости в мозговом слое почек повышается (гипертоничность интерстициальной жидкости становится выше). Это способствует реабсорбции воды из нисходящей части петли Генле и из собирательных трубок.

В начальном сегменте дистального канальца активно реабсорбируются ионы Na^+ и Cl^- . Активный перенос Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану внутрь клетки осуществляется специфический Na^+, Cl^- -транспортер в изоэквивалентном соотношении. Эта часть нефрона плохо проницаема для воды и гипотоничность внутреканальцевой жидкости увеличивается. Кроме того, в дистальных канальцах активно реабсорбируются ионы Ca^{2+} . Транспорт ионов Ca^{2+} в дистальном канальце регулируется паратгормоном.

В конечном сегменте дистального канальца и корковом отделе собирательных трубок реабсорбция Na^+ сопряжена с секрецией (выделением в просвет канальцев) K^+ . В апикальной мемbrane канальцев этой части нефрона имеются раздельные ионные каналы для Na^+ и K^+ . Na^+ реабсорбируется через натриевые каналы в апикальной мембране и далее удаляется из эпителиальных клеток с помощью Na^+ , K^+ -АТФазы базальной мембранны в обмен на K^+ , который затем секретируется через калиевые каналы в апикальной мембране в просвет канальцев. Поскольку транспорт ионов Na^+ внутрь клетки превышает секрецию ионов K^+ , снижается потенциал апикальной мембранны эпителиальных клеток канальцев и увеличивается транспорт K^+ из клетки в просвет канальцев. Таким образом, между реабсорбией Na^+ и секрецией K^+ в просвет канальцев существует тесная взаимосвязь. Чем больше реабсорбируется Na^+ , тем выше секреция K^+ . Указанный сегмент является областью, в которой обмен электролитов регулируется с помощью минералокортикоидов (стимулируют синтез натриевых каналов и Na^+ , K^+ -АТФазы).

В собирательных трубках происходит пассивная реабсорбция воды. Транспорт воды через апикальную мембрану регулируется антидиуретическим гормоном задней доли гипофиза – вазопрессином. При его отсутствии или значительном снижении концентрации в крови собирательные трубы непроницаемы для воды.

В соответствии с основными механизмами действия мочегонные средства можно разделить на следующие группы:

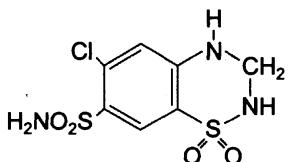
- средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев;
- антагонисты альдостерона;
- осмотические диуретики.

28.1. СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

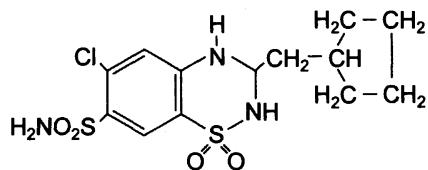
28.1.1. Средства, действующие преимущественно в начальной части дистальных канальцев

Тиазидные диуретики

Гидрохлоротиазид (Гипотиазид, Дихлотиазид), циклопентиазид (Циклометиазид).



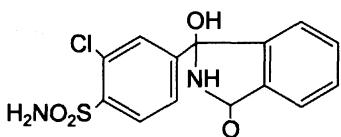
Гидрохлоротиазид



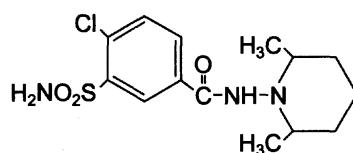
Циклопентиазид

Тиазидоподобные диуретики

Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин), клопамид (Бринальдикс).



Хлорталидон



Клопамид

К этой группе диуретиков относятся производные бензотиадиазепина (тиазиды) и тиазидоподобные диуретики. Их диуретический эффект обусловлен способностью подавлять реабсорбцию (сочетанный транспорт) ионов Na⁺ и Cl⁻ через апикальную мембрану в начальной части дистальных канальцев и таким образом способствовать выведению этих ионов. Выведение ионов K⁺ и Mg²⁺ также увеличивается, а выведение ионов Ca²⁺ задерживается. Препараты этой группы сохраняют диуретическое действие при любых смещениях pH крови, они равно эффективны и при ацидозе, и при алкалозе.

Препараты этой группы обладают близкими фармакологическими свойствами и показаниями к применению. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, а выводятся почками и кишечником.

Основными показаниями к применению препаратов этой группы являются отеки, связанные с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек и печени, гипертоническая болезнь. Поскольку эти препараты задерживают кальций и уменьшают его выведение, их можно использовать при нефролитиазе с явлениями гиперкальциурии (препятствуют образованию нерастворимых кальциевых солей), эффективны при несахарном диабете, при котором они снижают диурез (механизм неясен), в ряде случаев применяются при глаукоме.

Основные различия между препаратами этой группы касаются их активности и продолжительности действия:

Гидрохлоротиазид хорошо всасывается из ЖКТ, действие развивается через 30–60 мин и достигает максимума через 2 ч, продолжительность эффекта 8–12 ч, назначают 1 раз в сутки.

Циклопентиазид в 50 раз активнее гидрохлоротиазида (применяется в 50 раз меньших дозах).

Продолжительность действия хлорталидона до 3 сут, назначают 2–3 раза в неделю.

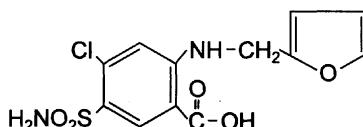
Клопамид характеризуется высокой активностью и относительно продолжительным действием (до 18 ч), назначают 1 раз в сутки.

При длительном применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков возможно развитие гипокалиемии. С целью предотвращения побочного действия препараты этой группы следует назначать в комбинации с препаратами, содержащими калий и магний (аспаркам, панангин и др.). Другим побочным эффектом длительного приема препаратов этой группы может быть гиперурикемия и учащение приступов подагры. Это явление связано со снижением секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах при участии транспортных систем для органических кислот. Кроме того, возможны гипергликемия и повышение уровня атерогенных липопротеинов.

28.1.2. Средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)

Фуросемид (Лазикс), **буметанид** (Юринекс), **этакриновая кислота** (Урегит).

Препараты этой группы являются наиболее мощными из существующих сегодня диуретиков. Их быстрый и очень сильный диуретический эффект позволяет применять их при многих неотложных состояниях: отеке легких, отеке мозга, при острых отравлениях (для форсированного диуреза) и др.



Фуросемид

Петлевые диуретики подавляют сочетанный транспорт ионов Na^+ , K^+ и 2Cl^- через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, селективно блокируя транспортную систему, осуществляющую активный перенос этих электролитов внутрь клетки. Таким образом, подавляется реабсорбция этих ионов и они выводятся из организма. Кроме того, петлевые диуретики увеличивают выведение из организма ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} . Гипокальциемия обычно не развивается, так как ионы Ca^{2+} активно реабсорбируются в дистальном извитом канальце. Что же касается ионов Mg^{2+} , то продолжительное применение петлевых диуретиков может вызывать развитие гипомагниемии. Петлевые диуретики одинаково эффективны при любых колебаниях кислотно-основного состояния крови.

Петлевые диуретики быстро всасываются при введении внутрь. Фуросемид проявляет свое действие через 0,5 ч, бутметанид – через 30–40 мин, а этакриновая кислота – через 1 ч, продолжительность действия 3–4 ч, 4–6 ч и 6–8 ч соответственно. Препараты в неотложных случаях вводят парентерально (внутривенно и внутримышечно). Фуросемид при внутривенном введении начинает действовать через 3–4 мин, продолжительность действия 1–2 ч. Действие этакриновой кислоты при внутривенном введении продолжительнее – 3–4 ч, начинает действовать через 15 мин. Все препараты этой группы выводятся преимущественно

360 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

почками (путем клубочковой фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах) и частично кишечником.

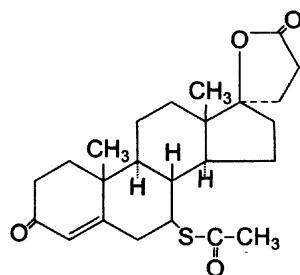
Кроме уже отмеченных показаний, петлевые диуретики могут применяться также при артериальной гипертензии, циррозах печени с явлениями портальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности, при гиперкальциемии и др. Назначают эти препараты натощак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

Среди побочных эффектов можно отметить увеличение экскреции ионов K^+ и возможность развития гипокалиемического алкалоза, гипомагниемию, гиперурикемию в связи со снижением секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах, обратимую ототоксичность, гипергликемию. Этаクリновая кислота в большей степени, чем фуросемид, нарушает слух, обладает раздражающими свойствами.

28.1.3. Средства, действующие в конечной части дистальных канальцев и собирательных трубках (калийсберегающие диуретики)



Триамтерен



Спиронолактон

Препараты этой группы оказывают слабый диуретический эффект, но они занимают особое место среди диуретических средств, поскольку способны усиливать выведение ионов Na^+ , одновременно задерживая в организме ионы K^+ и Mg^{2+} . Эти препараты не нарушают кислотно-основное состояние, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня рН.

Триамтерен (Птерофен) и амилорид блокируют транспорт ионов Na^+ внутрь клетки через натриевые каналы. Это снижает транспорт ионов K^+ в обмен на Na^+ через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в просвет канальцев. Триамтерен и амилорид всасываются и проявляют свое действие довольно быстро (при приеме внутрь через 2–3 ч). По диуретическому эффекту значительно уступают тиазидным и петлевым диуретикам (амилорид несколько эффективнее триамтерена). Продолжительность диуретического действия составляет 8–12 ч у триамтерена и до 24 ч – у амилорида. Назначают эти диуретики обычно в несколько приемов (от 2 до 4 раз в сутки).

Препараты этой группы имеют определенное значение как средства, усиливающие натрийуретическую активность других диуретиков, но главное их достоинство – способность сохранять эндогенный калий. Поэтому указанные препараты часто применяют в комплексной терапии с другими диуретиками (главным образом с салуретиками) для предупреждения развития гипокалиемии, особенно в тех случаях, когда сильные мочегонные препараты применяются длительно. В связи с этим в последние годы появилось немало комбинированных препаратов, в которых калийсберегающие диуретики сочетаются с тиазидными и петлевыми

диуретиками (Триампур, Фуро-альдопур и др.). Применять препараты этой группы предпочтительно натощак в несколько приемов в первой половине дня.

К побочным эффектам при длительном применении калийсберегающих диуретиков можно отнести возможность развития гиперкалиемии. Иногда возникает тошнота, рвота, гипотония, кожные высыпания.

28.2. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Спиронолактон (Альдактон, Верошпирон) является конкурентным антагонистом альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок. Антагонизм осуществляется на уровне внутриклеточных рецепторов минералокортикоидов. При этом для вытеснения альдостерона из связи с рецепторами необходима концентрация спиронолактона, в 2–10 тысяч раз превышающая концентрацию альдостерона. Альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия и таким образом уменьшает их выведение, при этом повышается секреция калия. Спиронолактон оказывает противоположное действие – снижает реабсорбцию ионов натрия, при этом уменьшается секреция калия. Повышение выведения из организма ионов натрия сопровождается выведением соответствующих количеств воды.

Диуретический эффект спиронолактона выражен весьма умеренно, развивается сравнительно медленно и начинает проявляться спустя 2–5 суток после начала приема. Это связано с особенностями его фармакокинетики и скоростью развития эффекта в клетках-мишениях. Действие спиронолактона продолжается несколько дней.

Основными показаниями к применению спиронолактона являются отеки, связанные с избыточной продукцией минералокортикоидов, гипертоническая болезнь. Назначают препарат также в сочетании с диуретиками, вызывающими гипокалиемию с целью ее коррекции.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, импотенция, гинекомастия, нарушение менструального цикла, гиперкалиемия.

28.3. ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Маннитол (Маннит) – осмотически активное вещество, плохо проникающее через биологические мембранны. Маннитол не метаболизируется и выводится из организма путем клубочковой фильтрации в течение 30–60 мин после внутривенного введения.



Маннитол

Маннитол фильтруется через промежутки в клетках эндотелия капилляров почечных клубочков в просвет проксимальных канальцев и поддерживает высокое осмотическое давление в просвете нефрона. Маннитол не реабсорбируется в почечных канальцах и поэтому удерживает воду на всем протяжении канальцевого аппарата нефрона и, что особенно важно, в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле и собирательных трубках, где вода свободно реабсорбируется через мембранны эпителиальных клеток. В результате объем мочи значительно увеличивается. Соответственно несколько снижается реабсорбция ионов Na^+ и Cl^- .

362 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

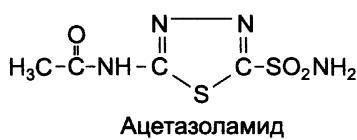
Кроме диуретического эффекта маннитол оказывает дегидратирующее действие, что связано с его способностью повышать осмотическое давление плазмы крови. Маннитол вызывает дегидратацию тканей, защищенных гистогематическими барьерами, через которые он не проникает (тканей мозга, глаз).

Препарат применяют при отеке мозга, острый приступах глаукомы, а также при отравлениях химическими веществами (форсированный диурез), при олигурии (уменьшенном мочеотделении), связанном с травмами, кровопотерей, ожогами.

Побочные эффекты: слабость, сухость во рту, тахикардия, возможны судорожные реакции.

Из других лекарственных средств, которые обладают диуретическими свойствами в медицинской практике, применяют ингибитор карбоангидразы ацетазоламид и ксантины – кофеин, теофиллин и аминофиллин.

Ацетазоламид (Диакарб) ингибирует карбоангидразу, фермент, локализованный в апикальной мемbrane канальцев, который активирует процессы гидратации и дегидратации угольной кислоты.



Ингибиование карбоангидразы нарушает процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальных канальцах, что приводит к усилению выведения бикарбонатов и к истощению их запасов в крови и тканях. Вместе с тем нарушается и реабсорбция ионов Na^+ . Диуретический эффект ацетазоламида сопровождается повышением pH мочи и смещением кислотно-основного состояния крови в сторону ацидоза.

Ацетазоламид уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, что также связано с ингибиением карбоангидразы, которая содержится в ресничном теле (это приводит к снижению внутриглазного давления), а также уменьшает продукцию спинномозговой жидкости.

Ацетазоламид хорошо всасывается после приема внутрь. Эффект его начинает развиваться через 40–60 мин, достигает максимума через 2–4 ч и сохраняется в течение 10–12 ч.

Ацетазоламид в качестве мочегонного средства может применяться при отеках, связанных с недостаточностью кровообращения, циррозом печени, почечной недостаточностью. При этом развивающийся метаболический ацидоз резко снижает диуретическую активность ацетазоламида. Поэтому для поддержания эффективности после 5 дней приема препарата следует делать перерыв на 2 дня, после чего щелочной резерв крови возвращается к исходному уровню. Недостаточная эффективность и неудобство применения ограничивают назначение препарата в качестве мочегонного средства. Ацетазоламид в основном применяют при глаукоме (назначают внутрь при остром приступе глаукомы, для предоперационной подготовки больных). Местно (в виде глазных капель) при глаукоме применяется другой ингибитор карбоангидразы дормозоламид (Трусон). Ацетазоламид назначают также при повышенном внутричерепном давлении, при эпилепсии (малых припадках у детей), при горной болезни и т.д.

Аминофиллин (Эуфиллин) нарушает реабсорбцию ионов натрия и хлора, незначительно увеличивает выведение ионов калия, не влияет на кислотно-основное состояние крови. Кроме того, аминофиллин повышает почечный

воток и усиливает клубочковую фильтрацию. В связи с его способностью рас-слаблять гладкие мышцы бронхов аминофиллин в основном применяется как бронхорасширяющее средство (см. разд. 17.4 «Средства, применяемые при брон-хиальной астме»).

Взаимодействие мочегонных средств с другими лекарственными средствами

Мочегонные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Петлевые диуретики, Тиазиды	Сердечные гликозиды	Повышение токсичности сердечных гликозидов вследствие снижения концентрации калия в плазме крови
Тиазидные диуретики Фуросемид	Нестероидные противовоспалительные средства	Ослабление диуретической и гипотензивной активности, задержка жидкости и натрия
Фуросемид Тиазиды	Амиодарон	Увеличение риска аритмий вследствие гипокалиемии
	Непрямые антикоагулянты	Уменьшение объема циркулирующей крови и повышение риска тромбоза
Фуросемид	Аминогликозидные антибиотики	Повышение риска ото- и нефротоксического действия
Фуросемид (высокие дозы)	Цефалотин	Повышение риска нефротоксического действия, особенно у пожилых больных
Фуросемид	Деполяризующие миорелаксанты (суксаметоний)	Усиление блокады нервно-мышечной проводимости, усиление нефротоксического действия
Тиазидные диуретики	Производные сульфонилмочевины	Снижение эффективности пероральных гипогликемических средств
Тиазидные диуретики	Сульфинпиразон	Возможно ингибиование терапевтической эффективности препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты
Калийсберегающие диуретики	Ингибиторы АПФ	Риск развития гиперкалиемии (особенно у больных с почечной недостаточностью) вследствие уменьшения секреции альдостерона ингибиторами АПФ
Калийсберегающие диуретики	Препараты калия	Повышение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с нарушением функции почек
Триамтерен	Индометацин	Возможна острая почечная недостаточность, уменьшение натрийуретического и диуретического эффектов

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazidum)	Гипотиазид, Дихлотиазид	Таблетки по 0,025 г и по 0,1 г	Внутрь после еды. Принимают в первой половине дня. При длительной терапии препарат

Окончание таблицы

1	2	3	4
			назначают 2–3 раза в неделю с препаратами калия и магния
Циклопентиазид (Cyclopentothiazidum)	Циклометиазид	Таблетки по 0,0005 г	Внутрь после еды. Утром 1 раз в день
Хлорталидон (Chlortalidonum)	Гигротон, Оксодолин	Таблетки по 0,05 г	Внутрь до еды (обычно утром) 1 раз в день
Клопамид (Clopamidum)	Бринальдикс	Таблетки по 0,02 г	Внутрь до еды (обычно утром) 1 раз в день
Фуросемид (Furosemidum)	Лазикс	Таблетки по 0,04 г; ампулы по 2 мл 1% раствора	Внутрь до еды 1 раз в день (утром). Раствор вводят медленно
Буметанид (Bumetanidum)	Юринекс	Таблетки по 0,001 г; ампулы 0,025% – 2 мл	Внутрь утром до еды. Раствор вводят внутривенно медленно (2–3 мин)
Кислота этакриновая (Acidum etacrylicum)	Урегит	Таблетки по 0,05 г; ампулы по 0,05 г натриевой соли этакриновой кислоты, внутривенно	Внутрь до еды (обычно с утра). При внутривенном введении содержимое ампулы растворяют в 10–20 мл изотонического раствора NaCl или глюкозы
Спиронолактон (Spironolactonum)	Альдоктон, Верошпирон	Таблетки по 0,025 г	Внутрь, обычно 2–4 раза в день
Триамтерен (Triamterenum)	Птерофен	Таблетки по 0,05 г	Внутрь после еды

Глава 29.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ

Эти средства могут усиливать или уменьшать сократительную активность и/или тонус мышечного слоя (**миометрия**) тела и шейки матки – мышечного органа, в котором происходит внутриутробное развитие плода.

Регуляция сократительной активности миометрия осуществляется при участии симпатической и парасимпатической иннервации. В мембране гладкомышечных клеток миометрия находятся M-холинорецепторы, а также α -адренорецепторы и внесинаптические β_2 -адренорецепторы (которые возбуждаются циркулирующим в крови адреналином и экзогенными адреномиметиками). При этом стимуляция M-холинорецепторов и α -адренорецепторов приводит к повышению сократительной активности миометрия, а стимуляция β_2 -адренорецепторов оказывает угнетающий эффект. Кроме того, тонус и сократительная активность миометрия регулируются гормонами (окситоцином и женскими половыми гормонами), а также простагландинами E_2 и $F_{2\alpha}$.

Окситоцин, эстрогены и простагландини оказывают стимулирующее, а прогестерон угнетающее действие на сократительную активность и тонус миометрия. Простагландини, кроме того, расслабляют и расширяют шейку матки.

Во время беременности, продолжающейся 40 нед (10 «акушерских» месяцев), миометрий тела матки под действием гормона прогестерона расслаблен, а миометрий шейки матки сокращен. Это обеспечивает сохранение беременности. В поздние сроки беременности повышается уровень эстрогенов в крови, под действием которых увеличивается количество рецепторов для окситоцина, повышается также уровень простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$.

Простагландини и окситоцин вызывают начало родовой деятельности, во время родов способствуют сильным ритмическим сокращениям миометрия (схваткам), а после родов повышают тонус миометрия, что ведет к инволюции (уменьшению размеров) матки и остановке послеродовых маточных кровотечений.

Для регуляции сократительной активности миометрия в медицинской практике используются препараты приведенных выше эндогенных веществ, а также вещества, воздействующие на адренорецепторы миометрия и вещества, изменяющие гормональные влияния на матку.

29.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ МИОМЕТРИЙ

Эти средства могут увеличивать ритмическую сократительную активность (чедование сокращений и расслаблений) и/или повышать тонус миометрия.

В связи с преимущественным действием выделяют следующие группы веществ, стимулирующих миометрий:

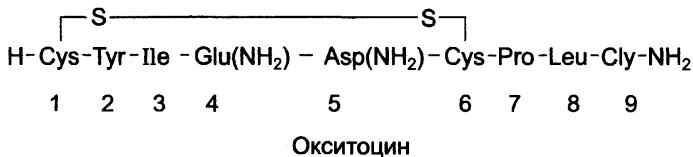
- средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия;
- средства, повышающие преимущественно тонус миометрия.

29.1.1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус миометрия

Для повышения ритмических сокращений миометрия используют препараты окситоцина и простагландинов.

К препаратам окситоцина относятся синтетический препарат гормона, метиокситоцин, демокситоцин, питуитрин, гифтоцитин (питуитрин М).

Окситоцин является гормоном задней доли гипофиза, естественным стимулятором родовой деятельности. В физиологических концентрациях окситоцин вызывает ритмические сокращения миометрия, а при увеличении концентрации повышает и тонус миометрия.



Вызывая сокращение тела матки, окситоцин вызывает и стимулирует родовую деятельность.

Беременная матка значительно более чувствительна к окситоцину, чем небеременная. Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума во время родов.

При внутривенном введении эффект окситоцина развивается через 0,5–1 мин, $t_{1/2}$ составляет 1–4 мин. Окситоцин не связывается с белками плазмы крови. При внутримышечном введении эффект окситоцина наступает через 3–7 мин и длится 30 мин – 3 ч.

366 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Основное применение окситоцина — стимуляция родов при слабости родовой деятельности. С этой целью окситоцин вводят внутримышечно или внутривенно, часто капельно в растворе глюкозы, дозируют в единицах действия (ЕД). Кроме того, окситоцин вводят для профилактики и остановки маточных кровотечений в послеродовом периоде. Это применение окситоцина связано с его способностью повышать тонус миометрия.

Окситоцин способствует высвобождению лактогенного гормона передней доли гипофиза и повышает секрецию грудного молока, а также стимулирует миоэпителиальные клетки протоков молочных желез и повышает его выделение. Поэтому он используется для стимуляции выделения молока у кормящих женщин, с этой целью используют назальный спрей окситоцина (применяют за 2–3 мин до кормления).

Побочные эффекты окситоцина проявляются повышением артериального давления, аритмиями и брадикардией (у матери и у плода) или гипотонией и шоком, а также в виде тошноты, рвоты, аллергических реакций, бронхоспазма, возможны гипертонус матки, преждевременная отслойка плаценты. При появлении этих симптомов введение препарата немедленно прекращают.

Окситоцин противопоказан при узком тазе, рубцах на матке (после перенесенного кесарева сечения, операций на шейке матки), при неправильном положении или лицевом предлежании плода, артериальной гипертензии и почечной недостаточности у матери.

Используется также синтетический аналог окситоцина, содержащий дезаминированный цистеин, **демокситоцин** (Дезаминоокситоцин). Препарат обладает большей активностью, чем окситоцин. Выпускается в виде трансбукальных таблеток, хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта. Применяется при слабости родовой деятельности, для ускорения послеродовой инволюции матки и для стимуляции лактации.

Питуитрин — водный экстракт задней доли гипофиза убойного скота, содержащий окситоцин. Вследствие наличия вазопрессина (антидиуретический гормон) повышает артериальное давление.

Гифотоцин — препарат задней доли гипофиза убойного скота, в основном содержащий окситоцин. Питуитрин и гифотоцин можно использовать по тем же показаниям, что и окситоцин, вводят подкожно и внутримышечно, дозируют в единицах действия (ЕД). В настоящее время применение этих препаратов ограничено.

Для стимуляции родов используются также препараты простагландинов E_2 , динопростон и простагландин $F_{2\alpha}$ динопрост.

Простагландини E_2 и $F_{2\alpha}$ оказывают выраженное стимулирующее влияние на матку, вызывая ее ритмические сокращения и повышая тонус миометрия во все сроки беременности. С увеличением срока беременности действие простагландинов на матку повышается. Другим отличием простагландинов от окситоцина является то, что они способствуют раскрытию шейки матки и поэтому могут применяться для прерывания беременности во II триместре по медицинским показаниям.

Простагландини $F_{2\alpha}$ и E_2 быстро метаболизируются в сосудах легких, а также в почках, селезенке, жировой ткани и кишечнике. Около 97% внутривенной дозы простагландинина E_2 исчезает из плазмы через 90 с.

Динопрост (Энзапрост F) оказывает выраженное стимулирующее влияние на миометрий при любых сроках беременности и при любой степени раскрытия шейки матки. Он вызывает ритмические сокращения тела матки, а также рас-

слабление и сглаживание шейки матки. Используется для медицинских абортов (при сроках беременности до 15 нед препарат вводят экстракамниально, а после 15 нед – интракамниально). При слабости родовой деятельности вводят внутривенно капельно.

Препарат может вызвать бронхоспазм, в особенности у больных бронхиальной астмой, повышает тонус сосудов легких. Динопрост повышает моторику желудочно-кишечного тракта и вызывает диарею. Другие побочные эффекты – аритмии, колебания артериального давления (в больших дозах – повышение).

Динопростон (Энзапрост Е) – синтетический аналог простагландинов Е₂, вызывает повышение ритмических сокращений и тонуса миометрия, расслабляет шейку матки. В отличие от динопроста расширяет бронхи и сосуды легких, понижает артериальное давление. По действию на моторику кишечника сходен с динопростом.

Препарат применяют для стимуляции родов, вводят внутрь и внутривенно в виде инфузий, возможно также применение вагинального геля (Простин Е₂), для медицинского прерывания беременности препарат вводят внутривенно инфузционно.

Побочные эффекты могут проявляться тошнотой, рвотой, диареей, повышением температуры тела (простагландин Е₂ стимулирует центр терморегуляции в гипоталамусе), головной болью, ознобом, гипотензией.

Простагландинны могут вызвать чрезмерную стимуляцию сокращений миометрия с нарушением кровоснабжения матки и плаценты. При передозировке прекращают введение препарата, удаляют препарат из влагалища, применяют ингаляционно кислород, β₂-адреномиметики.

29.1.2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия

a) Препараты алкалоидов спорыньи

Эргометрин (Эргометрина малеат), эрготамин (Эрготамина гидротартрат)

Алкалоиды спорыньи (*Secale cornutum*) содержатся в покоящейся стадии гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи. Алкалоиды спорыньи вызывают стойкое тоническое сокращение миометрия, используются для остановки маточных кровотечений и для инволюции матки после родов. Кровоостанавливающее действие вызывается механическим сжатием стенок сосудов при сокращении миометрия. Для ускорения родовой деятельности алкалоиды спорыньи не применяют, поскольку спазм миометрия может вызвать асфикссию плода.

Эргометрин – природный алкалоид спорыньи с выраженным тонизирующим действием на миометрий, а также гладкие мышцы внутренних органов и сосуды. Подавляет продукцию пролактина, тормозит секрецию молока.

Применяется при маточных кровотечениях, снижении тонуса матки после родов или аборта – внутримышечно, внутривенно и внутрь.

Побочные эффекты проявляются головной болью, галлюцинациями, болями в животе, тошнотой, диареей. Эргометрин противопоказан при беременности и во время родов (до отделения последа)

Эрготамин применяется по тем же показаниям, что и эргометрин. Кроме того, эрготамин уменьшает пульсовые колебания сосудов головного мозга и применяется для лечения мигрени.

368 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

При отравлении спорыней (эргоцизм) возникают яркие галлюцинации, стойкий спазм сосудов конечностей и повреждение их эндотелия, что может привести к гангрене. Часто наблюдаются тошнота, рвота и понос.

б) Другие средства, стимулирующие тонус миометрия

Котарнина хлорид (Стиптицин)

Котарнина хлорид – синтетическое производное дигидроизохинолина, применяется внутрь и парентерально, а также местно для остановки небольших кровотечений в виде 1–2% водного раствора.

29.2. СРЕДСТВА, РАССЛАБЛЯЮЩИЕ МИОМЕТРИЙ

Средства, уменьшающие сократительную активность и тонус миометрия тела матки, используются для предупреждения и прекращения преждевременной родовой деятельности (*токолитические средства*) с целью сохранения беременности при угрозе выкидыша, при преждевременных родах (в III триместре беременности).

Средства, снижающие тонус шейки матки, применяются при родах (для ускорения родоразрешения), при диагностических и лечебных манипуляциях в области матки и др.

29.2.1. Средства, снижающие сократительную активность и тонус миометрия

а) β_2 -адреномиметики (см. разд. 9.1.1 «Адреномиметики»)

Гексопреналин (Гинипрал), салбутамол (Сальбуpart), тербуталин (Бриканил), фенотерол (Партусистен).

Гексопреналин – селективный агонист β_2 -адренорецепторов, обладает выраженным и длительным действием.

Применяется при преждевременных родах в случае маточных сокращений без укорочения и расширения шейки матки, для торможения преждевременных схваток при наличии слаженной шейки матки или раскрытии зева матки, для иммобилизации матки перед, во время и после наложения акушерских щипцов и перед кесаревым сечением; для быстрого подавления схваток при родах в случае острой внутриматочной асфиксии плода (*фетальный дистресс*), перед ручным поворотом плода из поперечного положения, в случае выпадения (*пролапса*) пуповины, а также при осложненной родовой деятельности.

Противопоказания к назначению, общие для всех β_2 -адреномиметиков: гиперчувствительность, маточное кровотечение, преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения слизистой оболочки полости матки; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, щитовидной железы, закрытоугольная форма глаукомы.

Побочные действия: легкий трепет (в особенности рук), чувство напряжения скелетной мускулатуры, расширение периферических сосудов, головная боль, сердцебиение (при повышенной чувствительности к β -адреномиметикам); редко – кратковременные мышечные судороги, аллергические реакции, снижение диуреза. В течение нескольких первых дней лечения возможно временное снижение концентрации кальция в плазме.

В акушерской практике стимуляторы β_2 -адренорецепторов несовместимы с препаратами, содержащими кальций, витамин Е и алкалоидами спорыны.

Салбутамол – селективный стимулятор β_2 -адренорецепторов миометрия. В терапевтических дозах оказывает незначительное воздействие на β_1 -адренорецепторы сердца, не стимулирует α -адренорецепторы (не вызывает повышения тонуса шейки мочевого пузыря). Применяется при угрожающем abortе в III триместре беременности.

Тербуталин является селективным стимулятором β_2 -адренорецепторов миометрия, устраниет преждевременные сокращения миометрия при угрозе преждевременных родов и угрожающем выкидыше (с 16-й недели беременности) и при наложении швов при операции на матке. В акушерской практике применяется внутривенно капельно, длительность инфузии – 8 ч. Раствор необходимо защищать от солнечного света.

Фенотерол – стимулятор β_2 -адренорецепторов. Применяется при угрозе преждевременных родов, при дискоординации сократительной деятельности и чрезмерном напряжении матки, для расслабления матки при операциях у беременных.

б) Гестагены

Ацетомепрегенол, гидроксипрогестерон (Оксипрогестерона капронат)

Ацетомепрегенол ослабляет физиологические эффекты окситоцина, уменьшает возбудимость и сократимость миометрия.

Применяется внутрь в таблетках при привычных и угрожающих выкидышах в I триместре беременности, нарушениях менструального цикла и для контрацепции. Побочные эффекты: тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез.

Гидроксипрогестерон выпускается в форме масляного раствора для внутримышечных инъекций, применяется при привычных и угрожающих выкидышах в первой половине беременности. Противопоказан во второй половине беременности. Применение гидроксипрогестерона сопровождается выраженной тахикардией.

в) Средства для наркоза (энфлуран) и анксиолитики (диазepam) иногда применяют для ослабления чрезмерно сильных родовых схваток

Энфлуран – летучая жидкость, средство для ингаляционного наркоза. Применяется для анальгезии при родах и для ослабления чрезмерно сильных родовых схваток.

Диазepam – анксиолитик, который применяется в акушерстве при угрожающих преждевременных родах с риском aborta (только после I триместра беременности).

г) Спазмолитики миотропного действия

Магний сульфат подавляет сократительную активность миометрия, оказывает спазмолитическое миотропное действие, связанное с функциональным antagonизмом ионов магния и кальция. В акушерской практике используется при эклампсии для снижения артериального давления и устранения судорог, вводят парентерально.

29.2.2. Средства, понижающие тонус шейки матки

M-холиноблокаторы (атропина сульфат)

Препараты простагландинов (динопрост, динопростон)

370 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Взаимодействие средств, влияющих на миометрий, с другими лекарственными средствами

Средства, влияющие на миометрий	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Окситоцин	Симпатомиметики Ингибиторы МАО	Потенцирование гипертензивного действия (риск внезапного повышения артериального давления)
	Галотан и другие средства для наркоза	Потенцирование гипотензивного действия (риск развития коллапса), ослабление эффектов окситоцина на миометрий
	β-Адреномиметики Магния сульфат	Ослабление эффектов окситоцина на миометрий
	Хинидина сульфат	Угнетение активности окситоциназы (усиление всех эффектов окситоцина)
Динопрост	Прогестерон	Уменьшение эффективности динопроста
	Окситоцин	Гипертонус матки
Эргометрин	Сосудосуживающие средства	Усиление сосудосуживающего действия
	Сосудорасширяющие средства	Ослабление сосудорасширяющего действия

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Окситоцин (Oxytocinum)		Ампулы по 1 мл, содержащие 5 ЕД окситоцина	Применяют только в специализированных лечебных учреждениях
Динопрост (Dinoprostum)	Простин Энзапрост Ф	Ампулы по 1 мл 0,5% раствора	Применяют только в специализированных лечебных учреждениях под строгим врачебным контролем
Динопростон (Dinoprostonum)	Препедил Простенон Простин Е ₂ Цервипрост	Ампулы по 5 мл 0,5% раствора; гель для внутриматочного введения – 1 и 2 мг; гель для внутривишечного введения – 0,5 и 1 мг	
Эргометрина малеат (Ergometrini maleas)		Таблетки по 0,0002 г; ампулы по 1 мл 0,02% раствора	Парентерально вводится в дозе 200–500 мкг. Далее принимается внутрь 2–3 раза в сутки по 200–400 мкг за 30–40 мин до еды под строгим врачебным контролем. Пропущенные дозы не принимают вообще, не принимают двойные дозы
Ацетомепрегенол (Acetometpergenolum)		Таблетки по 0,5 мг в упаковке 10 шт.	Принимается внутрь, независимо от приема пищи: при угрожающем выкидыше – 0,5–1 мг 1–3 раза в день в течение 7–10 дней. При привычном выкидыше – 0,5–2 мг в течение 1–2 мес (курс 30–60 мг)

Глава 30.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

30.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит и чувство голода определяются активностью центра голода и центра насыщения, расположенных в гипоталамусе. Активность нейронов в центре голода контролируется норадренергическими нейронами, в центре насыщения – серотонинергическими. Стимуляция норадренергической передачи в головном мозге приводит к угнетению центра голода, а стимуляция серотонинергической передачи активирует центр насыщения.

Лекарственные средства, влияющие на аппетит, делят на две группы:

- А. Средства, стимулирующие аппетит;
- Б. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства).

30.1.1. Средства, стимулирующие аппетит

- *Горечи (amara)*

корневища аира, корень одуванчика, настойка полыни горькой

- *Средства, содержащие эфирные масла*
алталекс, персен

Корневища аира, корень одуванчика, настойка полыни горькой являются горечами – средствами растительного происхождения, содержащими гликозиды горького вкуса.

Механизм действия горечей был изучен академиком И.П. Павловым. Им было показано, что усиление секреции пищеварительных желез развивается при раздражении горечами вкусовых рецепторов слизистой оболочки полости рта. Действие горечей проявляется только на фоне приема пищи – непосредственно перед приемом пищи или во время еды. Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15–20 мин до еды.

Алталекс – комбинированный препарат, содержащий смесь эфирных масел мелиссы, мяты перечной, фенхеля, мускатного ореха, гвоздики, чабреца, соевой хвои, аниса, шалфея, корицы и лаванды в разбавленном этаноле. Стимулирует аппетит, а также оказывает седативное, спазмолитическое, желчегонное действие, снижает газообразование в кишечнике.

Препарат применяют при снижении аппетита, метеоризме, болях в желудке и кишечнике, нарушении желчевыделения. Назначают внутрь, по 10–20 капель при болях в желудке, кишечнике, метеоризме (в горячем мятым чае); при отсутствии аппетита – принимается с чайной ложкой сахара за полчаса до еды. Противопоказания: детский возраст (до 3 лет).

Персен – капсулы, содержащие экстракты валерианы, перечной и лимонной мяты. Стимулирует аппетит, оказывает седативное и снотворное действие. Применяется при повышенной утомляемости, раздражительности и связанном с ними снижении аппетита. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата.

30.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенные средства применяются при лечении алиментарного ожирения. Систематическое применение этих средств облегчает соблюдение диеты и способствует снижению избыточной массы тела.

372 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

- Средства, стимулирующие норадренергическую передачу в ЦНС
Амфепранон (Фепранон), фенилпропаноламин
- Средства, стимулирующие серотонинергическую передачу в ЦНС
Флюоксетин (Прозак)
- Средства, стимулирующие норадренергическую и серотонинергическую передачу в ЦНС

Сибутрамин (Меридиа)

Фепранон – производное амфетамина, стимулирует адренергическую передачу в ЦНС за счет высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний и нарушения его обратного нейронального захвата. Механизм анорексигенного действия препарата связан с подавлением активности центра голода. В отличие от амфетамина амфепранон оказывает слабое возбуждающее влияние на ЦНС и мало влияет на периферические адренергические синапсы, т.е. обладает более избирательным анорексигенным действием.

Назначают препарат внутрь за 30–40 мин до еды в первой половине дня. При применении препарата возможны тахикардия, повышение артериального давления, беспокойство, нарушение сна, развитие привыкания и лекарственной зависимости.

Фенилпропаноламин также, как амфепранон, стимулирует норадренергические синапсы в ЦНС, что приводит к угнетению центра голода. Побочные эффекты препарата: сухость во рту, бессонница, тахикардия.

Флюоксетин – антидепрессант, нарушающий обратный нейрональный захват серотонина (см. разд. 15.2). Стимуляция серотонинергических синапсов в ЦНС приводит к активации центра насыщения.

Сибутрамин стимулирует норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина) и, таким образом, угнетает центр голода и стимулирует центр насыщения. Из побочных эффектов отмечаются повышение артериального давления, тахикардия, нарушение сна, головная боль и др.

30.2. РВОТНЫЕ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

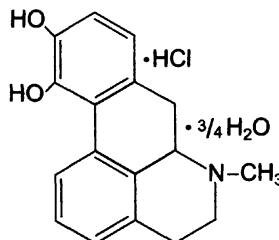
Рвота – это защитный акт, направленный на освобождение желудка от раздражающих и токсических веществ. Рвота возникает при возбуждении рвотного центра в продолговатом мозге. Возбуждение рвотного центра может возникать при раздражении вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки и слизистой оболочки желудка. Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции хеморецепторов триггерной (пусковой) зоны, расположенной на дне IV желудочка. В рвотном центре отмечают высокую плотность M_1 -холинорецепторов; в триггерной зоне – D_2 - и 5-HT₃-рецепторов; в вестибулярных ядрах – M_1 -холинорецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов; в висцеральных афферентах, возбуждаемых стимулами от глотки и желудка, высока плотность 5HT₃-рецепторов.

30.2.1. Рвотные средства

Апоморфина гидрохлорид – полусинтетический алкалоид, получаемый из морфина. Апоморфин оказывает выраженное стимулирующее влияние на дофаминовые D₂-рецепторы триггерной зоны. После подкожного введения апо-

морфин быстро проникает в мозг. Рвота развивается через 5–10 мин. Метаболизируется в печени, выводится почками.

Применяется при острых отравлениях, а также для выработки отрицательного условного рефлекса при лечении хронического алкоголизма.



Апоморфина гидрохлорид

Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, открытые формы туберкулеза легких, легочные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органические заболевания ЦНС.

30.2.2. Противорвотные средства

Подразделяются на следующие группы:

- Блокаторы дофаминовых D₂-рецепторов

Метоклопрамид (Реглан, Церукал), домперидон (Мотилиум), тиэтилперазин (Торекан)

- Блокаторы серотониновых 5-HT₃-рецепторов

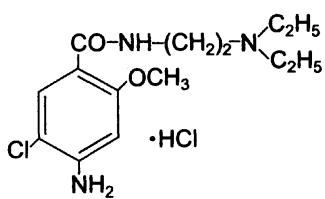
Ондансетрон (Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил)

- Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов

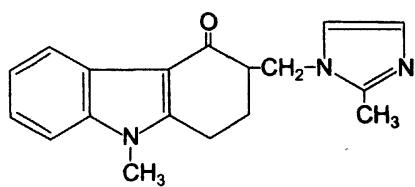
Меклозин (Бонин)

- Блокаторы M-холинорецепторов

Скополамин (таблетки «Аэрон»)



Метоклопрамид



Ондансетрон

Метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер, блокирует дофаминовые D₂-рецепторы и серотониновые 5-HT₃-рецепторы тригерной зоны рвотного центра. Оказывает центральное противорвотное действие, успокаивает икоту, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулирует моторику желудка, снижает тонус пилорического сфинктера (прокинетическое действие).

Показания: тошнота, рвота, связанная с наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков), при рвоте беременных. Препарат также применяют при задержке эвакуации содержимого желудка.

Применяется внутрь, в тяжелых случаях парентерально. Начало эффекта – через 5–15 мин.

374 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения, перфорация желудка или кишечника, дискинезия мышц тела (вследствие лечения нейролептиками), кормление грудью. **Побочные эффекты:** диарея, метеоризм, гиперпролактинемия, аменорея, гинекомастия.

Домперидон (Мотилиум) – селективный блокатор дофаминовых D₂-рецепторов, оказывает противорвотное и прокинетическое действие. В отличие от метоклопрамида плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает типичных для последнего центральных побочных эффектов.

Показания: диспептический синдром, тошнота и рвота различного происхождения (функциональная, органическая, вследствие инфекции, нарушения диеты, рентгенотерапии, лекарственной терапии, особенно антипаркинсоническими дофаминергическими средствами). Как гастроинтестинальный применяют при задержке эвакуации содержимого желудка.

Противопоказания: гиперчувствительность, желудочно-кишечное кровотечение, возраст до 5 лет. **Побочные эффекты:** гинекомастия, галакторея, аллергические реакции.

Тиэтилперазин – производное фенотиазина, эффективен при рвоте любого происхождения. Блокатор центральных дофаминовых D₂-рецепторов. Угнетает активность рвотного центра и триггерной зоны.

Показания: тошнота и рвота, вестибулярные нарушения, головокружение, морская болезнь. Курс лечения может продолжаться 2–4 нед.

Противопоказания: гиперчувствительность, депрессия, коматозные состояния, острый приступ глаукомы, возраст (до 15 лет), беременность, лактация. **Побочные эффекты:** сухость во рту, головокружение, сонливость, гипотензия, тахикардия, экстрапирамидные расстройства, расстройства речи.

Ондансетрон – блокатор центральных и периферических серотониновых 5-HT₃-рецепторов, предупреждает и устраняет рвоту, связанную с химио- и лучевой терапией злокачественных новообразований.

Противопоказания: гиперчувствительность, I триместр беременности, кормление грудью. **Побочные действия:** головная боль, запор, головокружение, гипотензия, аллергические реакции.

Аналогичное действие оказывают трописетрон и гранисетрон.

Меклозин – блокатор центральных H₁-гистаминовых и M-холинорецепторов, устраняет рвоту, вызванную морской и воздушной болезнью, а также лучевой терапией. Эффект развивается быстро и продолжается около 24 ч.

«Аэрон» – смесь камфарно-кислых солей алкалоидов скополамина и гиосциамина, оказывающих центральное и периферическое M-холиноблокирующее действие. Применяется для профилактики и лечения морской и воздушной болезни, внезапных приступов головокружения.

Противопоказан при глаукоме. При употреблении возможны жажда, сухость во рту и горле.

30.3. АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА И СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ (антисекреторные средства)

Антацидные средства – средства, нейтрализующие соляную кислоту желудка.

Антисекреторные средства – средства, подавляющие секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка.

30.3.1. Антацидные средства

Подразделяются на следующие группы:

- *Всасывающиеся антацидные средства*

Натрия гидрокарбонат, магния оксид, магния карбонат, кальция карбонат

- *Невсасывающиеся антацидные средства*

Алюминия гидроокись, алмагель, алмагель А, маалокс, магния трисиликат

Антациды нейтрализуют соляную кислоту, оказывают кратковременный эффект (30–60 мин), применяются для купирования боли и изжоги в период обострения язвенной болезни. При систематическом лечении язвенной болезни антациды принимают в дозе 0,5–1,0 г через 1 и 3 ч после еды и на ночь, растворив в 1/2 стакана воды.

Магния оксид (магния гидроокись, жженая магнезия) нейтрализует соляную кислоту желудочного сока без образования углекислого газа. Более эффективен по сравнению с натрия гидрокарбонатом. Попадая в кишечник, оказывает слабительный эффект, поэтому применяется при гиперацидных состояниях, сопровождающихся запорами.

Алюминия гидроокись – антацидное, адсорбирующее и обволакивающее лекарственное средство, нейтрализующее соляную кислоту без образования углекислого газа. Может вызывать констipation.

Алмагель – комбинация алюминия гидроокиси и магния оксида с добавлением D-сорбита. Обладает антацидным, обволакивающим, абсорбирующими, слабительным и желчегонным действием. Гелевая форма создает условия для равномерного распределения препарата по слизистой оболочке желудка.

Алмагель А – комбинация алмагеля с местным анестетиком анетезином. Применяется при гиперацидных состояниях, сопровождающихся болью, тошнотой и рвотой.

Алюминийсодержащие невсасывающиеся антациды образуют в тонком кишечнике нерастворимые соли фосфата алюминия, препятствующего абсорбции фосфатов. Дефицит фосфатов сопровождается слабостью, недомоганием, угнетением синтеза витамина D₃. В тяжелых случаях развиваются остеопороз, поражения почек и головного мозга, поэтому длительность курса лечения не должна превышать 2 нед.

Маалокс – комбинация алюминия гидроокиси и магния гидроокиси, с добавлением сорбита и маннита. Выпускается в форме таблеток и суппозиций для приема внутрь. Кроме антацидного действия, маалокс стимулирует синтез простагландинов Е₂, и вследствие этого увеличивает выработку защитной слизи в желудке, предохраняя слизистую оболочку от действия соляной кислоты и пепсина.

Магния трисиликат – медленно действующее антацидное средство, оказывающее адсорбирующий и обволакивающий эффект. Магния трисиликат, взаимодействуя с соляной кислотой, образует коллоид, защищающий слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки от действия пепсина и соляной кислоты.

Натрия гидрокарбонат (пищевая сода) – наиболее быстродействующее всасывающееся антацидное средство. В процессе нейтрализации соляной кислоты в полости желудка образуется углекислый газ, который приводит к вторичному повышению желудочной секреции. При частых повторных приемах натрия гидрокарбонат может вызвать системный алкалоз.

376 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Показания: гиперацидные состояния, изжога, метаболический ацидоз. Противопоказания – алкалоз. К побочным эффектам относятся снижение аппетита, отрыжка, рвота.

Кальция карбонат (мел осажденный) – всасывающееся антацидное средство средней эффективности. Быстро нейтрализует соляную кислоту с образованием углекислого газа. Оказывает выраженный антидиарейный (противопоносный) эффект.

30.3.2. Антисекреторные средства

Подразделяют на следующие группы:

- **Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов**

Циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин

- **Блокаторы H^+K^+ -АТФазы**

Омепразол (Оmez, Лосек), лансопразол

- **M-холиноблокаторы**

- a) неселективные M-холиноблокаторы

Атропин, метацин, платифиллин

- b) селективные M_1 -холиноблокаторы

Пирензепин (Гастроцепин)

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов – одна из наиболее эффективных и часто применяемых групп противоязвенных средств. Они оказывают выраженное антисекреторное действие – снижают базальную (в покое, вне приема пищи) секрецию соляной кислоты, уменьшают выделение кислоты в ночное время, помогают выработку пепсина.

Циметидин – блокатор гистаминовых H_2 -рецепторов I поколения. Эффективен при язве двенадцатиперстной кишки и язве желудка с повышенной кислотностью; в период обострения 3 раза в день и на ночь (продолжительность лечения 4–8 нед), применяется редко.

Побочные эффекты: галакторея (у женщин), импотенция и гинекомастия (у мужчин), диарея, нарушения функции печени и почек. Циметидин – ингибитор микросомального окисления, угнетает активность цитохрома Р-450. Резкая отмена препарата приводит к «синдрому отмены» – рецидиву язвенной болезни.

Ранитидин – блокатор гистаминовых H_2 -рецепторов II поколения; как антисекреторное средство эффективнее циметидина, действует более продолжительно (10–12 ч), поэтому принимается 2 раза в день. Практически не вызывает побочных эффектов (возможны головная боль, запор), не угнетает микросомальных ферментов печени.

Показания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе обусловленная приемом НПВС), опухоль секретирующих клеток желудка (синдром Золлингера–Эллисона), гиперацидные состояния.

Противопоказания: гиперчувствительность, оструя порфирия.

Фамотидин – блокатор гистаминовых H_2 -рецепторов III поколения. При обострении язвенной болезни может назначаться 1 раз в день перед сном в дозе 40 мг. Препарат хорошо переносится, реже вызывает побочные эффекты. Противопоказан при беременности, лактации, в детском возрасте.

Низатидин – блокатор гистаминовых H_2 -рецепторов IV поколения и **роксатидин** – H_2 -гистаминоблокатор V поколения, которые являются средства-

ми, практически лишенными побочных эффектов. Кроме того, они стимулируют выработку защитной слизи, нормализуют моторную функцию ЖКТ.

Блокаторы H^+ /K⁺-АТФазы

H^+ /K⁺-АТФаза (протоновый насос) является основным ферментом, обеспечивающим секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка. Этот связанный с мембраной фермент обеспечивает обмен протонов на ионы калия. Активность протонового насоса в клетке через соответствующие рецепторы контролируется некоторыми медиаторами — гистамином, гастрином, ацетилхолином (рис. 30.1).

Блокада этого фермента приводит к эффективному угнетению синтеза соляной кислоты париетальными клетками. Используемые в настоящее время блокаторы протонового насоса ингибируют фермент необратимо, секреция кислоты восстанавливается лишь после синтеза фермента *de novo*. Эта группа препаратов угнетает секрецию соляной кислоты наиболее эффективно.

О м е п р а з о л — производное бензимидазола, эффективно подавляющее секрецию соляной кислоты за счет необратимой блокады H^+ /K⁺-АТФазы париетальных клеток желудка. Однократный прием препарата приводит к угнетению секреции более чем на 90% в течение 24 ч.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, активация цитохрома Р-450, возможность развития атрофии слизистой оболочки желудка.

Поскольку при ахлоргидрии на фоне назначения омепразола повышается секреция гастрина и может развиться гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток

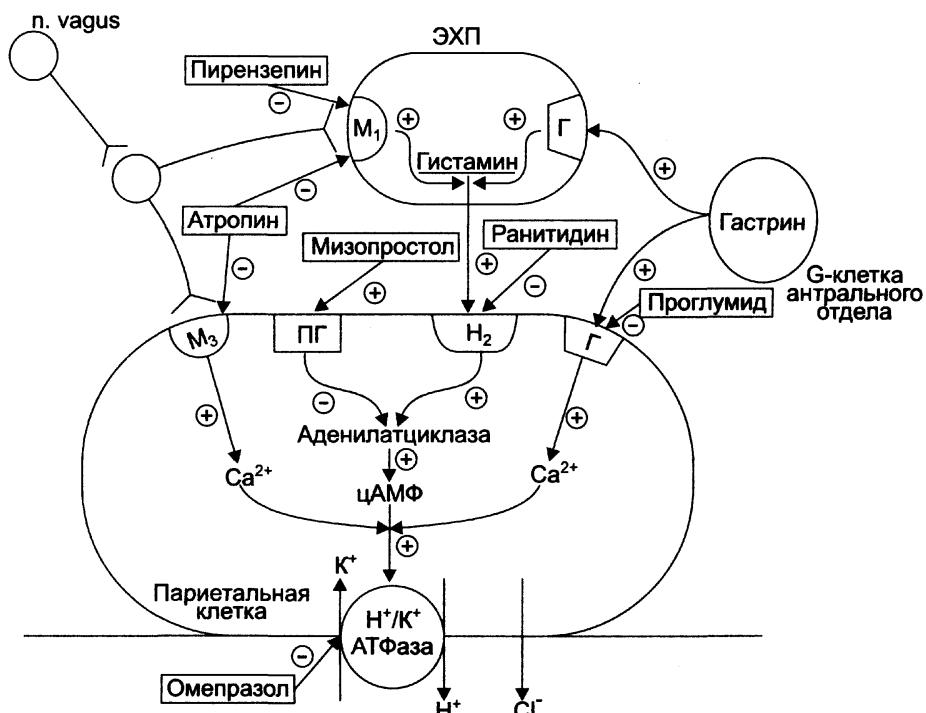


Рис. 30.1. Локализация действия средств, угнетающих секрецию хлористоводородной кислоты желудка.

ЭХП — энтерохромаффиноподобная клетка; Г — рецепторы, взаимодействующие с гастрином; ПГ — простагландиновые рецепторы; М — М-холинорецепторы; H_2 — гистаминовые H_2 -рецепторы.

378 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

желудка (у 10–20% больных), препарат назначают только при обострении язвенной болезни (не более 4–8 нед.).

Лансопразол обладает сходными с омепразолом свойствами. Учитывая, что в возникновении язвы желудка существенное значение имеет инфицирование *Helicobacter pylori*, блокаторы Н⁺/К⁺-АТФазы комбинируют с антибактериальными средствами (амоксициллин, кларитромицин, метронидазол).

***M*-холиноблокаторы**

М-холиноблокаторы уменьшают влияние парасимпатической системы на пariетальные клетки слизистой оболочки желудка и энteroхромаффиноподобные клетки, регулирующие активность париетальных клеток. В связи с этим М-холиноблокаторы снижают секрецию соляной кислоты.

Неселективные М-холиноблокаторы в дозах, в которых угнетают секрецию HCl, вызывают сухость во рту, расширение зрачков, паралич аккомодации, тахикардию и поэтому в настоящее время при язвенной болезни применяются редко.

Пирензепин избирательно блокирует M₁-холинорецепторы энteroхромаффиноподобных клеток, расположенных в стенке желудка. Энteroхромаффиноподобные клетки выделяют гистамин, который стимулирует гистаминовые рецепторы париетальных клеток. Таким образом, блокада M₁-рецепторов энteroхромаффиноподобных клеток приводит к угнетению секреции соляной кислоты. Пирензепин плохо проникает через гистагматические барьеры и практически лишен побочных эффектов, типичных для холиноблокаторов (возможна сухость во рту).

30.4. ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ

Гастропротекторы – средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока.

• Средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка

Мизопростол (Сайтотек), энпростил, натрия карбеноксолон

• Средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка

Сукралфат (Вентер), висмута нитрат основной, висмута трикалия дицитрат (Де-нол)

Мизопростол – синтетический аналог простагландина Е₁. Стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов, кроме того, снижает секрецию HCl.

Применяется для профилактики и лечения эрозий и язв желудка, двенадцатиперстной кишки у лиц, принимающих НПВС и препараты глюкокортикоидов.

Противопоказания: беременность. Побочные эффекты: головная боль, тошнота, диарея.

Энпростил – синтетический аналог простагландина Е₂. По фармакологическим свойствам близок к мизопростолу, однако лучше переносится и реже вызывает побочные эффекты.

Натрия карбеноксолон – препарат глицерризиновой кислоты, получаемой из экстракта лакричного (солодкового) корня. Гастропротективный эффект связан со стимуляцией секреции слизи, увеличением содержания в ней сиаловых кислот, нарушением обратной диффузии ионов водорода, повышением регенераторной способности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Поскольку натрия карбеноксолон быстро всасывается в желудке, то гастропротективный эффект в большей степени проявляется при язве желудка. При язве двенадцатиперстной кишки используется капсулированная форма карбеноксолона (Биогастрон).

Противопоказания к применению: сердечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 14 лет).

Побочные эффекты натрия карбеноксолона связаны со структурным сходством с альдостероном и проявляются минералокортикоидными эффектами (задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки, гипертензия).

Сукаралфат – основная алюминиевая соль сульфатированной сахарозы, образующая при контакте с белками поврежденной слизистой оболочки сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии или язвы. Защитная пленка удерживается на поверхности дефекта слизистой около 6 ч. Назначение препарата в течение 4–6 нед приводит к рубцеванию язвы в 76–80% случаев.

Сукаралфат снижает активность пепсина, адсорбирует забрасываемые в желудок желчные кислоты. Обладает локальными антацидными свойствами: не влияя на pH всего желудочного содержимого, нейтрализует соляную кислоту в области язвы. Препарат не оказывает резорбтивного действия, выводится из организма в неизмененном виде.

Побочные эффекты: тошнота, запор.

К гастропротекторам можно также отнести висмута нитрат основной, висмута трикалия дицитрат и комбинированные препараты, созданные на их основе.

Висмута трикалия дицитрат – коллоидный препарат висмута, образующий в кислой среде защитную пленку на поверхности эрозий и язв. Стимулируя образование простагландина E₂, увеличивает выработку защитной слизи. Угнетает развитие *Helicobacter pylori*.

Висмута нитрат основной – вяжущее средство. Применяется при язве желудка и двенадцатиперстной кишки независимо от состояния кислотности желудочного сока. Действует длительно, принимается внутрь 2–3 раза в день. При приеме препаратов висмута стул окрашивается в темно-зеленый или черный цвет.

Викалин – препарат висмута субнитрата, содержащий также натрия гидрокарбонат, магния карбонат (антацидное и вяжущее действие), кору крушины (слабительный эффект), рутин и келлин (противовоспалительный и спазмолитический эффект).

Викаир – в отличие от викалина не содержит рутин и келлин. Викалин и викаир принимают при гиперацидном гастрите и при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды. Курс лечения – 1–3 мес.

30.5. СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА, ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В процессе переваривания пищи большое значение имеет внутрикишечная активность ферментов поджелудочной железы. При их врожденном отсутствии (первичная ферментопатия) или при приобретенной количественной или функциональной недостаточности (вторичная ферментопатия) развивается синдром нарушенного пищеварения (мальдигестия).

Для лечения первичных ферментопатий обычно ограничивают потребление субстратов соответствующих ферментов – цельного молока при дефиците лактазы, грибов при дефиците трегалазы и т.д.

При вторичных ферментопатиях используют средства заместительной терапии.

• **Ферментные препараты, содержащие желчь и экстракти слизистой оболочки желудка**

Панзинорм, дигестал, фестал, энзистал

• **Ферментные препараты, не содержащие желчь**

Панкреатин, ораза, нигедаза, солизим, сомилаза, креон

Ферментные препараты, содержащие желчь и ферменты поджелудочной железы, восполняют недостаточную секреторную функцию этих органов. Кроме того, они оказывают послабляющий эффект (назначаются при предрасположенности к запорам). Входящие в их состав экстракти слизистой оболочки желудка содержат пепсин и катепсин с высокой протеолитической активностью, а также пептиды, которые стимулируют высвобождение гастрина.

Желчные кислоты, входящие в состав препаратов этой группы, эмульгируют жиры и стимулируют выделение панкреатической липазы.

Панзинорм – двухслойный препарат, стимулирующий пищеварение в желудке и кишечнике. Наружный (растворимый в желудке) слой панзинорма состоит из экстракта слизистой оболочки желудка, аминокислот. Внутренний слой является кислотоустойчивым, растворяется в кишечнике, содержит экстракт желчи и панкреатин – комплекс ферментов поджелудочной железы (в основном амилаза и трипсин).

Показания: недостаточная переваривающая и секреторная функция желудка и кишечника (гастриты, энтероколиты), функциональная недостаточность поджелудочной железы (хронические панкреатиты), гепатиты, холециститы, расстройства пищеварения, связанные с нарушениями диеты, состояния после операции на органах пищеварения.

Панзинорм принимают по 1 драже (не разжевывая) 3–4 раза в день во время еды, запивая небольшим количеством воды.

Дигестал – средство, по составу и механизму действия близкое к панзинорму.

Фестал – комбинированный препарат, одно драже которого содержит 6000 МЕ липазы, 4500 МЕ амилазы, 300 МЕ протеазы, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг компонентов желчи. Фестал обеспечивает расщепление жиров, белков, углеводов. Гемицеллюлаза способствует расщеплению целлюлозы – основной составной части растительных оболочек, что способствует улучшению пищеварения и снижению газообразования в кишечнике. Желчь оказывает желчегонное действие. Показания: такие же, как у панзинорма. Фестал принимают по 1–3 драже во время еды 3 раза в день. Противопоказания: тяжелые поражения печени с высоким содержанием билирубина, кишечная непрходимость.

Энзистал – комбинированное средство, по составу близкое к фесталу.

Панкреатин – препарат поджелудочной железы крупного рогатого скота, содержащий в 1 грамме по 25 000 единиц действия амилазы и протеазы и 200 единиц действия липазы.

Доза панкреатина зависит от степени недостаточности поджелудочной железы (при большей степени нужна большая доза препарата) и определяется содержанием в препарате липазы. Суточная доза панкреатина составляет 5–10 г.

Показания: хронический панкреатит с недостаточной функцией поджелудочной железы, расстройства пищеварения, связанные с заболеваниями печени и поджелудочной железы, анацидный и гипоацидный гастрит.

Препарат хорошо переносится (изредка возможны аллергические реакции).

Мезим – по составу и показаниям аналогичен панкреатину. Применяется по 1–3 драже 3 раза в день перед едой.

Ораза – кислотоустойчивый комплекс амилолитических и протеолитических ферментов, получаемых из культуры гриба *Aspergillus oryzae*. Препарат не разрушается в желудке, растворяется в кишечнике (при щелочной реакции), нормализует кишечное пищеварение, оказывает спазмолитическое действие. Назначается во время или сразу после еды.

Показания: расстройства пищеварения, протекающие с угнетением пищеварительных желез, при анацидных и гипоацидных гастритах, хроническом спастическом колите с наклонностью к запорам.

Нигедаза – кишечнорастворимый препарат, содержащий фермент липопротеолитического действия, получаемый из семян чернушки дамасской (*Nigella damascena L.*). Расщепляет жиры растительного и животного происхождения, активен в условиях повышенной и нормальной кислотности желудочного сока, менее активен в условиях пониженной кислотности желудочного сока.

Показания: хронический панкреатит. Назначается внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в день за 10–30 мин до еды. При нормальной и повышенной кислотности желудочного сока таблетки запивают водой, при пониженной кислотности – желудочным соком. В связи с отсутствием в препарате протеолитических и амилолитических ферментов прием нигедазы целесообразно сочетать с приемом панкреатина.

Возможные побочные явления – боли в животе (у больных с хроническим колитом).

Солизим – липопротеолитический фермент, полученный из культуры *Penicillium solitum*, гидролизует растительные и животные жиры, что приводит к нормализации содержания общих липидов и липазной активности сыворотки крови. Препарат принимается при панкреатитах с пониженной липопротеолитической активностью, по 2 таблетки (40 000 МЕ) 3 раза в день во время или сразу после еды.

Побочных действий и противопоказаний не установлено.

Сомилаза – комбинированный препарат, в состав которого входят солизим и α -амилаза. Препарат гидролизует растительные и животные жиры, расщепляет полисахариды.

Показания: липопротеолитическая недостаточность поджелудочной железы и состояния, обусловленные нарушением диеты. Принимается сомилаза по 1 таблетке (не разжевывая) 3 раза в день во время еды.

Креон – микрогранулированный панкреатин, растворяющийся в тонкой кишке при pH 5,0 и выше, хорошо смешивается с пищей. Принимается внутрь, с небольшим количеством жидкости по 1–2 капсулы 3–4 раза в день (максимально – 12 капсул в день) во время еды. Противопоказания: острый панкреатит.

30.6. ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА

Ингибиторы протеолиза – лекарственные средства, подавляющие активность ферментов поджелудочной железы.

Подавление активности панкреатических ферментов необходимо при нарушениях проходимости протоков поджелудочной железы (острый панкреатит,

382 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

обострение хронического панкреатита, травма или рак поджелудочной железы, отек стенки двенадцатиперстной кишки после приема алкоголя), приводящих к затруднению оттока панкреатического секрета. В этих условиях активируется фермент цитокиназа, стимулирующая переход протеолитических ферментов из неактивной (зимогенной) формы в активную – не в просвете кишечника, а в самой железе, что приводит к «самопревариванию» поджелудочной железы и окружающих тканей.

Ингибиторы протеаз инактивируют циркулирующий в крови трипсин, устраняют токсемию, блокируют свободные кинины и, тем самым, предупреждают прогрессирование деструктивного процесса в поджелудочной железе.

Показания к назначению протеазных ингибиторов: выраженная гиперферментемия (повышение в сыворотке крови уровня трипсина и липазы), сопровождающаяся сильной болью в верхней левой половине живота.

Для достижения положительного эффекта ингибиторы ферментов применяются в достаточно больших дозах и только после определения индивидуальной переносимости препарата больным. Препараты вводятся внутривенно в 5% растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида.

Пантрипин – вещество полипептидной природы, получаемое из поджелудочной железы крупного рогатого скота, обладающее специфической способностью ингибировать активность трипсина, химотрипсина, калликреина, плазмина и других протеаз.

Пантрипин необходимо с осторожностью применять у больных, склонных к аллергическим реакциям. При явлениях непереносимости пантрипин использовать нельзя.

Контрикал (Трасилол), гордокс – по действию сходны с пантрипином.

Ингитрил – ингибитор протеолиза, получаемый из легких крупного рогатого скота. Подобно пантрипину, ингибирует активность протеолитических ферментов, снижает фибринолитическую активность крови. При назначении ингитрила могут быть аллергические реакции. Противопоказания: индивидуальная непереносимость, повышенная свертываемость крови.

30.7. ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Желчегонные средства – лекарственные средства, повышающие секрецию желчи и/или способствующие ее выделению в двенадцатиперстную кишку.

30.7.1. Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики)

- Препараты, содержащие желчные кислоты

Таблетки «Холензим», «Аллохол», «Лиобил»

- Синтетические холеретики

Гидроксиметилникотинамид (Никодин), цикловалон, осалмид (Оксрафенамид)

- Холеретики растительного происхождения

Цветки бессмертника, фламин, кукурузные рыльца, холосас, лив-52

- Препараты, увеличивающие секрецию водного компонента желчи (гидрохолеретики)

Корневища с корнями валерианы

Желчесодержащие холеретики повышают секрецию желчи за счет стимуляции секреторной функции паренхимы печени. Кроме того, они стимулируют рецепторы слизистой оболочки тонкого кишечника, что усиливает образование желчи; повышают осмотическую фильтрацию в желчные протоки воды и электролитов; усиливают ток желчи по желчным путям, что предупреждает восхождение инфекции и приводит к уменьшению воспалительного процесса; повышают содержание в желчи холатов, что снижает возможность образования холестериновых камней.

Все препараты этой группы противопоказаны при нарушениях проходимости желчевыводящих путей (обтурационная желтуха).

Х о л е н з и м выпускается в таблетках, содержащих желчи сухой 0,1 г, высушенные ткани поджелудочной железы и слизистой оболочки тонких кишокубойного скота. Применяется при хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

А л л о х о л – 1 таблетка содержит желчи животной сухой 80 мг, экстракта чеснока сухого 40 мг, экстракта крапивы сухого 5 мг и угля активированного 25 мг. Оказывает желчегонное действие, угнетает процессы брожения в кишечнике.

Показания: хронический гепатит, холангит, холецистит, атонический запор.

Противопоказания: нарушения проходимости желчевыводящих путей (обтурационная желтуха), острый гепатит, дистрофия печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты: диарея, аллергические реакции.

Л и о б и л – препарат лиофилизированной бычьей желчи, содержит в 5 раз больше желчных кислот, чем холензим и аллохол. Принимается по 1–3 таблетки 3 раза в день в конце еды в течение 3–4 нед.

П а н з и н о р м, **ф е с т а л**, **д и г е с т а л**, **э н з и с т а л** содержат экстракт желчи, улучшают пищеварение в желудочно-кишечном тракте.

Синтетические желчегонные средства могут оказывать также противовоспалительное и антимикробное (гидроксиметилникотинамид) действие.

Г и д р о к с и м е т и л н и к о т и н а м и д – производное амида никотиновой кислоты и формальдегида. Обладает желчегонным, противовоспалительным и антимикробным действием. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 2–3 нед.

Ц и к л о в а л о н – производное циклогексанона. Принимается по 1 таблетке 3–4 раза в день перед едой в течение 3–4 нед.

О с а л м и д – производное салициловой кислоты. Обладает способностью значительно увеличивать объем желчи, уменьшает вязкость желчи, снижает уровень холестерина и билирубина в крови. Назначается по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 1–2 нед.

Желчегонный эффект растительных холеретиков обусловлен наличием в их составе эфирных масел, смол, флавонов, фитостеринов, витаминов и других веществ.

Ц в е т к и б е с с м е р т н и к а содержат сумму флавонов, применяются в виде настоя по 1/2 стакана в теплой воде 2–3 раза за 15 мин до еды или в виде сухого экстракта бессмертника 3 раза в день перед едой в течение 2–4 нед.

Ф л а м и н – сухой концентрат бессмертника.

К у к у р у з н ы е р ы л ь ц а применяются в виде отвара (10 г на 200 мл воды) 1/4 стакана 3 раза в день перед едой в течение 3–5 нед или в виде жидкого экстракта на 70% спирте по 30–40 капель 2–3 раза в день перед едой в течение 3–5 нед.

Х о л о с а с – сироп из сгущенного водного экстракта шиповника и сахара, принимают по 1–2 чайных ложки 2–3 раза в день перед едой 2–4 нед.

384 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Л и в - 5 2 – таблетированный сбор гималайских трав, оказывает желчегонный и гепатопротекторный эффекты.

К растительным холеретикам относятся также холагол (пигменты корня куркумы и эмодин крушины), листья вахты трехлистной, корни и листья одуванчика, плоды тмина, цветки и трава тысячелистника, корень цикория, трава чистотела, пижма и петрушка. Все препараты этой группы повышают секрецию желчи, уменьшают ее вязкость, увеличивают содержание холатов (бессмертник, шиповник, холагол), оказывают противомикробное (бессмертник, пижма, мята), противовоспалительное действие (холосас, шиповник), обладают холеспазмолитическим эффектом (бессмертник, кукурузные рыльца) и холекинетическими свойствами (пижма, петрушка).

Механизм действия гидрохолеретиков обусловлен увеличением количества желчи за счет водного компонента, ограничением обратного всасывания воды и электролитов в желчевыводящих путях, повышением коллоидной устойчивости и текучести желчи. Этот эффект может быть вызван применением минеральных вод: «Ессентуки» № 17 и № 4, «Ижевская», «Смирновская», «Славяновская», содержащих сульфат-анионы, связанные с катионами натрия (желчегонное действие) и магния (холекинетическое действие). Минеральные воды принимают за 20–30 мин до еды по 1/2 стакана 3–4 раза в день, при хорошей переносимости – по 1 стакану 3–4 раза в день.

К о р н е в и щ а с к о р н я м и в а л е р и а н ы – см. разд. 15.5 «Седативные средства», также обладают гидрохолеретическим действием.

30.7.2. Препараты, стимулирующие выведение желчи

• **Холекинетики** – препараты, повышающие тонус желчного пузыря и снижающие тонус желчных путей

К с и л и т, сорбит, магния сульфат, карловарская соль, берберин, цветки пижмы

• **Холеспазмолитики (холелитики)** – препараты, вызывающие расслабление тонуса желчных путей

Олиметин

Холекинетики раздражают рецепторы слизистой оболочки двенадцатiperстной кишки, что вызывает выделение холецистокинина, способствующего сокращению желчного пузыря и расслаблению желчевыводящих путей (расслабляется сфинктер Одди).

К с и л и т получают из хлопковой шелухи, выпускают в виде плиток по 100–200 г. Применяют в виде 10% раствора по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1–3 мес.

С о р б и т образуется при гидрировании глюкозы. Применяется в виде 10% раствора по 50–100 мл 2–3 раза за 30 мин до еды в течение 1–3 мес.

М а г н и я с ульфат принимается в виде 20–25% раствора по 1 столовой ложке натощак 10 дней.

К а р л о в а р с к а я с оль принимается по 1 чайной ложке на стакан воды за 30 мин до еды.

Б е р б е р и н – алкалоид листьев барбариса. Принимается по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 3–4 нед.

Ц в е т к и п и ж м ы принимаются в виде настоя (10 г на 200 мл воды) по 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой в течение 2–3 нед.

Холекинетическим эффектом обладают также растительные масла: подсолнечное, оливковое, облепиховое, которые применяют по 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой.

Холеспазмолитики – это препараты, вызывающие снижение тонуса желчных путей. Холеспазмолитический эффект могут оказывать М-холиноблокаторы (см. разд. 8.2.1), нитроглицерин (см. разд. 20.1), метилксантинны. Оказывая спазмолитическое действие, препараты облегчают отток желчи и устраниют гиперкинетические дискинезии желчевыводящих путей.

Олиметин – капсулы, содержащие масло аира, оливковое масло, масло мяты перечной, терпентинное масло и серу очищенную. Эфирные масла, входящие в состав препарата, оказывают спазмолитическое, желчегонное, противовоспалительное действие. Серу очищенная является гомеопатическим компонентом, уменьшающим застой желчи.

Показания: для профилактики желчнокаменной болезни, применяется по 2 капсулы 3 раза в день до еды в течение 1–2 мес.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит.

30.8. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Гепатопротекторные средства повышают устойчивость гепатоцитов к воздействию повреждающих факторов и способствующие восстановлению их функций.

Липоевая кислота (Тиоктацид) – 6,8-дитиооктановая кислота – кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот, улучшает энергетический метаболизм гепатоцитов. Применяется при циррозе печени по 25 мг 4 раза в день. Курс лечения 45–60 дней.

Антиоксиданты – силимарин и эссенциале.

Апилак и другие препараты маточного молочка и композиции на его основе предохраняют гепатоциты в условиях токсического (гербициды, гепатотропные яды), гипоксического и радиационного повреждения, стимулируют процессы регенерации.

Наиболее частым видом вторичных (приобретенных) дистрофий печеночных клеток является их жировая инфильтрация (особенно при алкоголизме). Для профилактики и лечения жировой дистрофии используются так называемые «липотропные» средства, к которым относятся **метионин**, **кальция пангамат** и **холина хлорид**. Эти средства способны устранять дефицит холина, с недостаточным образованием которого связаны нарушения синтеза фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейтрального жира.

30.9. ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Холелитолитические средства применяются для растворения холестериновых камней в желчном пузыре. В качестве холелитолитических средств применяют препараты хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот.

Механизм действия этих препаратов связан с нарушением всасывания холестерина в кишечнике, а также подавлением синтеза холестерина в печени (вследствие угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), что приводит к уменьшению поступления холестерина в желчь. Это препятствует

386 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

образованию новых камней. Кроме того, эти препараты образуют с холестерином жидкие кристаллы, что также способствует растворению желчных камней. Длительность лечения составляет от 3 мес до 2 лет.

Хенофалк – препарат хенодезоксихолевой кислоты, образующий мицеллярный раствор с холестерином. Применяется перед сном, так как повышение содержания холестерина в желчи происходит преимущественно ночью.

Противопоказания к медикаментозному растворению желчных камней: острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков, толстого и тонкого кишечника, камни диаметром более 2 см, болезни печени, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, беременность, нефункционирующий желчный пузырь.

Побочные эффекты: диарея, временное повышение в крови уровня трансамина, боли в эпигастрии, тошнота. Побочные эффекты исчезают через 2–3 недели после начала приема препарата.

Урсофалк – препарат урсодезоксихолевой кислоты, образующий жидкие кристаллы с холестерином. Урсофалк принимают 1 раз в день перед сном.

Побочные действия у урсофалка менее выражены, а эффективность выше, чем у хенофалка.

30.10. СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Слабительные средства – лекарственные средства, которые применяются для опорожнения кишечника. Используются для лечения запора (хроническая задержка опорожнения кишечника более чем на 48 ч) у пожилых людей при сниженной моторной функции кишечника и заболеваниях прямой кишки (геморрой, анальные трещины). Также эти препараты назначают для опорожнения кишечника перед хирургической операцией и при пищевых отравлениях.

Слабительные средства противопоказаны при кишечной непроходимости. Они не применяются при нейрогенных, алиментарных и эндокринных запорах.

При длительном употреблении любых слабительных средств могут развиться следующие побочные эффекты: лекарственная диарея, атония кишечника, аллергические реакции, синдром мальабсорбции (нарушения всасывания).

Слабительные средства классифицируются на:

- **Средства, вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника**

Натрия сульфат (Глауберова соль), магния сульфат, карловарская соль, лактулоза (Портолак)

- **Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника**

Синтетические средства

Фенолфталеин, изафенин, бисакодил, гутталакс

Слабительные средства растительного происхождения

Сенаде, корни ревеня, кора крушины, касторовое масло

- **Средства, способствующие увеличению объема кишечного содержимого**

Морская капуста (Ламинарид), метилцеллюлоза

- **Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника и размягчающие каловые массы**

Масло вазелиновое, масло миндалевое

- **Ветрогонные средства**

Плоды укропа пахучего, симетикон (Дисфлатил)

Солевые слабительные плохо всасываются в кишечнике и при назначении внутрь в дозах 15–20 г повышают осмотическое давление в просвете кишечника,

вследствие чего задерживается всасывание воды. Объем содержимого кишечника увеличивается, что приводит к раздражению рецепторов слизистой оболочки и усилинию перистальтики тонкого и толстого кишечника. Действие солевых слабительных развивается через 4–6 ч.

Натрия сульфат ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) и **магния сульфат** ($\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) применяются при отравлениях (очищение кишечника и уменьшение всасывания токсичных веществ). Назначают внутрь по 15–20 г.

Карловская соль – природная или искусственная смесь натрия сульфата, натрия гидрокарбоната, натрия хлорида и калия сульфата. Применяется для приема внутрь как слабительное и желчегонное средство (см. разд. 30.7.2. «Препараты, стимулирующие выведение желчи»).

Лактулоза – полусинтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Под влиянием микроорганизмов толстого кишечника препарат расщепляется до органических кислот, повышающих осмотическое давление в просвете кишечника, что стимулирует его перистальтику. Применяют препарат при хронических запорах.

Синтетические слабительные средства – производные дифенилметана – оказывают резорбтивное действие. Всасываясь в тонком кишечнике, они затем секрециируются в толстый кишечник, где оказывают раздражающее действие на хеморецепторы слизистой оболочки. Послабляющий эффект развивается через 6–8 ч. В отличие от солевых слабительных, эффект синтетических слабительных препаратов выражен в меньшей степени, поскольку они действуют не на всем протяжении кишечника, а только в толстом отделе.

Фенолфталеин – эталонное слабительное средство, хорошо переносится, однако при длительном применении может кумулировать, оказывая раздражающее действие на почки.

Изafenин по механизму действия аналогичен фенолфталеину, но менее токсичен, оказывает слабительный эффект благодаря активному метаболиту (диоксифенилизатин).

Бисакодил оказывает слабительное действие, расщепляясь в щелочном содержимом кишечника и вызывая раздражение хеморецепторов. При приеме внутрь действует через 5–7 ч. При назначении в ректальных свечах эффект наступает в течение 1-го часа.

Гутталакс не всасывается в тонком кишечнике. В толстом кишечнике под влиянием бактериальной флоры из препарата образуется свободный дифенол, который стимулирует хеморецепторы слизистой оболочки толстого кишечника и усиливает его перистальтику.

Сенаде – слабительное средство, содержащее антрагликозиды листьев сены (кассии), которые после отщепления сахара образуют в толстом кишечнике эмодин и другие производные антрацена. Эмодин и хризофановая кислота раздражают хеморецепторы толстого кишечника, вызывая более быстрое его опорожнение. Слабительный эффект развивается через 8–12 ч.

Корни ревеня, кора крушины содержат антрагликозиды, таногликозиды, хризофановую кислоту. Механизм действия аналогичен препаратам сены, но из-за высокого содержания смолистых веществ корни ревеня могут оказывать раздражающее влияние на кишечник.

Касторовое масло (масло клещевинное) при приеме внутрь расщепляется липазой в тонком кишечнике с образованием рициновой кислоты, раздражающей рецепторы слизистой оболочки кишечника на всем его протяжении. Слабительный эффект наступает обычно через 4–6 ч.

388 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Противопоказания: острые отравления жирорастворимыми веществами.

Морская капуста, ментилцеллюлоза раздражают рецепторы толстого кишечника, используются в качестве слабительных средств при хронических атонических запорах.

Масло вазелиновое, масло миндальное при приеме внутрь не всасываются и размягчают каловые массы. Назначаются как легкие слабительные средства.

Ветрогонные средства умеренно стимулируют моторику кишечника, оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры ЖКТ и применяются для облегчения отхождения газов при метеоризме и вздутии живота у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Плоды укропа пахучего оказывают спазмолитическое и отхаркивающее действие. Используются для приготовления укропной воды, которая применяется у беспокойных грудных детей – по 1 чайной ложке перед кормлением.

Симетикон – кремнийорганическое соединение группы диметилполисилоксанов, относящееся к группе «пеногасителей» – веществ, уменьшающих поверхностное натяжение пузырьков газа.

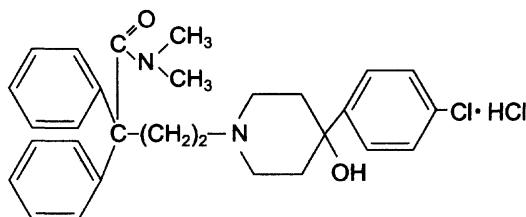
При приеме внутрь не всасывается. Уменьшает вспенивание желудочного сока и газообразование в кишечнике, облегчает удаление из него газов. Применяется при метеоризме и при подготовке больных к диагностическим и лечебным манipуляциям на кишечнике.

30.11. АНТИДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА

Антидиарейные средства – лекарственные средства, устраняющие диарею (понос).

Кодеин – см. разд. 14.1.1 и 17.2 – тормозит перистальтику кишечника, повышает тонус сфинктеров кишечника, тормозит секрецию воды и электролитов. Все это приводит к замедлению продвижения кишечного содержимого. Препарат имеет ограниченное применение в связи с возможным развитием лекарственной зависимости.

Лоперамид (Имодиум) – синтетический агонист опиоидных рецепторов. Практически лишен влияния на ЦНС, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер. Антидиарейный эффект аналогичен действию кодеина.



Лоперамид

Побочные эффекты: запор, тошнота, головокружение.

Нуфеноксол – действует подобно лоперамиду, в большей степени тормозит секрецию воды и солей, кроме того, усиливает абсорбцию жидкости из пищевого содержимого в тонком и толстом кишечнике.

30.12. СРЕДСТВА, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ НОРМАЛЬНУЮ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

Это лекарственные средства, способствующие восстановлению в кишечнике нормальной микрофлоры. Эта группа средств применяется при угнетении нормальной микрофлоры кишечника антибиотиками широкого спектра действия и при дисбактериозе.

Восстановление нормальной микрофлоры (эубиоза) выполняется в два этапа: сначала на 7–10 дней назначаются антибиотики с учетом этиологии возбудителя дисбактериоза в верхних отделах тонкой кишки, а затем в течение 1–1,5 мес назначаются микробиологические препараты для реимплантации эубиотической микрофлоры: *Колибактерин*, *Бифидумбактерин*, *Бификол*, *Лактобактерин*, *Бактисубтил*, *Биоспорин*, *Гастрофарм*.

Эти средства принимаются 2–4 раза в день, их назначение приводит к заселению толстого кишечника сапрофитными бактериями – ацидофильными палочками, коли- и бифидум-бактериями и бациллами (*subtilis*, *licheniformis*). Дозируются средства либо в весовых единицах (бактисубтил), либо в бактериологических дозах (все остальные препараты). Обычно однократно вводится от 2 (гастрофарм) до 5–6 (бифидумбактерин, лактобактерин) доз.

При приеме микробиологических препаратов возможно продолжение лечения антибиотиками.

Кроме того, при приеме микробиологических средств желательно применение лактулозы – средства, создающего благоприятные условия для развития эубиотических микроорганизмов.

Взаимодействие средств, влияющих на функции органов пищеварения, с другими лекарственными средствами

Средства, влияющие на функции органов пищеварения	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Апоморфин	Нейролептики (D_2 -блокаторы), метоклопрамид	Антагонизм по влиянию на рвотный эффект
Метоклопрамид	Нейролептики, алкоголь, противопаркинсонические средства	Фармакодинамическая несовместимость
Тиэтилперазин	Нейролептики, транквилизаторы, алкоголь	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
Меклозин	Ингибиторы МАО	Усиление холинолитических эффектов меклозина
Висмута трикалия дicitрат	Тетрациклины	Уменьшение всасывания тетрацилинов
Циметидин	Бензодиазепины, метилксантинны, лидокаин, пероральные антикоагулянты, β -адреноблокаторы, этанол	Циметидин ингибирует микросомальное окисление и повышает концентрации взаимодействующих средств
Сукралфат	Антацидные средства	Взаимное снижение противоязвенной активности
Лоперамид	M-холиноблокаторы	Взаимное потенцирование эффектов

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Апоморфин (Aromorphini hydrochloridum)	Апоморфина гидрохлорид	Ампулы по 1 мл 1% раствора	Вводится подкожно по 0,2–0,5 мл 1% раствора. Если первая доза не оказала рвотного эффекта, повторные введения неэффективны. Остерегаться попадания рвотных масс в дыхательные пути
Метоклопрамид (Metoclopramidum)	Реглан, Церукал	Таблетки по 0,01 г; ампулы по 2 мл 0,5% раствора для инъекций	Принимать внутрь, по 10 мг 3–4 раза в день до еды. Вводить внутримышечно, внутривенно по 2 мл 1–3 раза в день
Домперидон (Domperidonum)	Домперон, Мотилиум	Таблетки по 0,01 г; суспензия для приема внутрь (1 мг в 1 мл) во флаконах по 100 и 200 мл	Принимать внутрь, за 15–30 мин до еды и перед сном по 10 мг (1 таблетка или 10 мл суспензии) 3 раза в сутки
Тиэтилперазин (Thiethylperazinum) 36	Торекан	Драже по 6,5 мг; ампулы по 1 мл 0,65% раствора для инъекций; суппозитории по 6,5 мг	Принимать внутрь по 1 драже или ректально по 1 суппозиторию 1–3 раза в день, в тяжелых случаях подкожно, внутримышечно или внутривенно – по 1 мл. Курс – 1 и более дней
Ондансетрон (Ondansetronum)	Зофран, Латран	Таблетки по 4 и 8 мг; ампулы по 2 и 4 мл 0,2% раствора для инъекций	Для купирования рвоты – 4 мг внутримышечно или внутривенно медленно. Для предотвращения тошноты и рвоты взрослым – внутрь по 8–16 мг 2 раза в день
Меклозин (Meclosinum)	Бонин	Жевательные таблетки по 25 мг	Принимать внутрь по 1–2 таблетки за 1 ч до поездки
Аэрон (Aeronusum)		Таблетки, содержащие 0,1 мг скополамина и 0,4 мг гиосциамина	Принять внутрь 1–2 таблетки за 30–60 мин до поездки, через 6 ч – еще 1 таблетку
Натрия гидрокарбонат (Natrii hydrocarbonas)		Таблетки по 0,3 и 0,5 г	Принимать внутрь по 0,5–1,0 г через 1 и 3 ч после еды и на ночь; детям 0,1–0,75 г на прием
Алмагель (Almagelum)		Гелевая суспензия во флаконах по 170 мл	Принимать внутрь по 1–2 дозировочных ложки 4 раза в день за 30 мин до еды (или через 1–1,5 ч после еды) и перед сном. Не следует принимать жидкость в первые 30 мин после приема препарата
Висмута трикалия дicitрат (Bismuthi trikalii dicitras)	Де-нол	Таблетки по 0,12 г	Принимать внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды и перед сном. Не запивать молоком. Курс лечения 4–6 нед

Окончание таблицы

1	2	3	4
Циметидин (Cimetidinum)	Гистидил, Тагамет	Таблетки по 0,2 г	Принимать внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в день и на ночь при обострении язвенной болезни
Ранитидин (Ranitidinum)	Гистак, Зантак, Ранисан	Таблетки по 0,15 и 0,3 г	Принимать внутрь по 150 мг утром после еды и по 150–300 мг перед сном
Омепразол (Omeprazolum)	Лосек, Оmez	Таблетки по 0,02 г	Принимать внутрь 1 раз в день по 20–40 мг (перед завтраком) или по 30–60 мг (после ужина)
Мизопростол (Misoprostol)	Сайтотек, Цитотек	Таблетки по 0,2 мг	Принимать внутрь по 1 таблетке 2 раза в день (язва двенадцатиперстной кишки) или по 1 таблетке 4 раза в день (язва желудка)
Сукральфат (Sukralfatum)	Вентер	Таблетки по 0,5 и 1,0 г; пакеты по 1,0 г	Принимать внутрь по 1,0 г 3 раза в день за 40 мин до еды и перед сном
Панкреатин (Pancreatinum)	Мезим	1 драже содержит панкреатин с протеолитической активностью 200 ЕД, амилолитической активностью 3500 ЕД и липолитической активностью 4300 ЕД	Принимать внутрь во время или сразу после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством щелочной минеральной воды, по 2 драже (не более 12 драже в день)
Холензим (Cholenzymum)		Таблетки по 0,6 г, покрытые оболочкой	Принимать внутрь после еды, не разжевывая, по 1 таблетке 1–3 раза в день. Курс лечения 2–3 нед
Аллохол (Allocholum)		Таблетки официального состава, покрытые оболочкой	Принимать внутрь после еды, не разжевывая, по 1–2 таблетки 3–4 раза в день в течение 3–4 нед. Курсы можно повторять с перерывами в 3 мес
Фенолфталеин (Phenolphthalei-num)	Пурген	Таблетки по 0,1 г	Принять внутрь 1–2 таблетки на ночь при запоре
Бисакодил (Bisacodulum)	Дулколакс	Драже и кишечнорастворимые таблетки по 5 мг; суппозитории по 10 мг	Принять вечером внутрь 2 драже, утром ввести 1 свечу
Лоперамид (Loperamidum)	Имодиум	Капсулы по 2 мг	Принять внутрь 2 капсулы при острой диарее, затем после каждого жидкого стула по 1 капсуле

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**Глава 31.****ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ, ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ
ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ**

Гормоны играют ключевую роль в процессах обмена веществ. Термин «гормон» предложен Bayliss и Starling для обозначения секрета так называемых эндокринных желез (желез внутренней секреции). Железы внутренней секреции не имеют выводных протоков и выделяют (инкремтируют) гормоны непосредственно в системный кровоток. Достигая с током крови тканей-мишеней, гормоны оказывают стимулирующее влияние на специфические рецепторы, в результате чего в тканях-мишениях происходят те или иные метаболические изменения. Система эндокринных желез представлена периферическими железами (щитовидная, паращитовидная, яичники, testики, корковое вещество надпочечников, β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы), гипофизом и гипоталамусом, причем гипоталамус и передняя доля гипофиза регулируют функционирование (пролиферацию и инкрецию) большинства периферических эндокринных желез. Схематично это выглядит следующим образом: гипоталамус продуцирует рилизинг-гормон (релизинг-фактор, либерин), стимулирующий функцию соответствующих трофных клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза), которые, в свою очередь, продуцируют соответствующий тропный гормон. Тропный гормон передней доли гипофиза выделяется в кровь и достигает соответствующей периферической железы, стимулируя ее инкремторную активность. Гормоны периферической железы, в свою очередь, выделяются в системный кровоток, достигают тканей-мишеней и, стимулируя специфические рецепторы, вызывают соответствующие изменения в них. Кроме того, гормоны периферических желез, стимулируя специфические рецепторы гипоталамуса и гипофиза, тормозят продукцию соответствующих рилизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов аденогипофиза. Такой способ регуляции называется «обратной отрицательной связью» и имеет существенное значение в функционировании эндокринной системы. С целью коррекции эндокринных расстройств применяют препараты естественных гормонов, их синтетические аналоги, заменители (вещества с гормоноподобным действием), антагонисты гормонов (блокаторы специфических рецепторов гормонов, антигормоны). Общие принципы применения указанных групп средств следующие.

- Заместительная терапия – введение извне препарата гормона при недостаточной его продукции в организме (инсулинотерапия при сахарном диабете, поддерживающие дозы глюкокортикоидов при индуцированной атрофии коры надпочечников).

- Стимуляция функции периферических желез – применение препаратов тропных гормонов передней доли гипофиза (кортикотропин при атрофии коры надпочечников); применение блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к активации выделения рилизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней доли гипофиза (кломифен при ановуляторном бесплодии).

- Подавление функции периферических желез – угнетение синтеза гормона в самой железе (тиамазол при гипертиреозе); стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к угнетению выделения

рилизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней долей гипофиза (комбинированные противозачаточные средства для приема внутрь, даназол).

В соответствии с химической структурой различают три группы гормонов:

- 1) производные аминокислот — гормоны щитовидной железы;
- 2) гормоны белкового и пептидного строения — гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез, кальцитонин;
- 3) гормоны стероидной структуры — гормоны коры надпочечников, половые гормоны.

Аналогичным образом классифицируются препараты указанных гормонов.

Первичной «мишенью» для действия гормонов являются специфические рецепторы. Локализация рецепторов для разных гормонов неодинакова. Так, рецепторы к гормонам пептидной структуры обычно находятся на наружной поверхности клеточной мембраны, рецепторы к гормонам стероидной структуры обычно имеют внутриклеточную локализацию (молекула гормона связывается с ними после проникновения в цитоплазму клетки). Системы вторичного сопряжения возбуждение—эффект изучены недостаточно. Для некоторых групп гормонов показано активирующее воздействие на аденилатциклазу. К примеру, механизм действия тропных гормонов передней доли гипофиза можно представить следующим образом. Стимуляция специфических мембранных рецепторов приводит к активации G-белков, это увеличивает активность аденилатциклазы, в результате чего в клетках желез-мишеней накапливается циклический аденоzin-монофосфат. Накопление цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, вследствие чего изменяется течение различных интрацеллюлярных процессов: движение ионов, синтез веществ (в том числе гормонов), проницаемость мембран, секреция, пролиферация и пр. Аналогично действуют паратгормон, кальцитонин, глюкагон, меланоцитстимулирующие гормоны. Трийодтиронин (в высоких дозах) также приводит к увеличению в клетках концентрации цАМФ, но не за счет активации аденилатциклазы, а за счет угнетения фосфодиэстеразы. Иначе действуют глюокортикоиды. Эти гормоны легко преодолевают гистогематические барьеры, в том числе клеточные мембранны тканей-мишеней. Попадая в цитоплазму соответствующих тканей, они связываются с цитоплазматическими рецепторами. Рецепторы активируются, что проявляется в возникновении «активных центров», тропных к ДНК. Далее димер стероид-рецептор проникает в ядро и, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию, вызывая репрессию или индукцию определенных генов.

Более детальные аспекты механизмов действия гормонов постоянно изучаются и уточняются.

31.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА БЕЛКОВО-ПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ

31.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

Гипоталамус и гипофиз можно рассматривать как центральные звенья регуляции функционирования эндокринной системы. Гипофиз состоит из трех долей: передней, средней и задней. Передняя и средняя иногда объединяются термином «аденогипофиз», а задняя обозначается как «нейрогипофиз». Передняя доля гипофиза содержит железистые (так называемые «трофные») клетки, производящие «тропные» гормоны, которые регулируют функции периферических эндо-

кринных желез или непосредственно периферических тканей. Продукция тропных гормонов контролируется гипоталамусом, вырабатывающим рилизинг-гормоны (факторы), а в ряде случаев – угнетающие гормоны (факторы). Инкрементная активность гипоталамуса и передней доли гипофиза регулируется по принципу обратной связи: снижение в системном кровотоке концентрации гормонов периферических желез стимулирует секрецию рилизинг-гормонов и тропных гормонов (*et vice versa*).

31.1.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза

Сермопрелин – синтетический аналог эндогенного рилизинг-фактора гормона роста человека. Имеет полипептидную структуру (40–44 аминокислотных остатков). Стимулирует продукцию и секрецию гормона роста соматотрофными клетками передней доли гипофиза.

Показания к применению – в диагностических целях, при подозрении на недостаточность гормона роста у малорослых детей. Вводится внутривенно с предварительным (за 15 и 1 мин до введения) и последующим (через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после введения) забором венозной крови для определения концентрации гормона роста. Если в диагностических пробах уровень гормона роста составляет 7 нг/мл и менее, причиной низкорослости можно считать недостаточность гормона роста. Кроме внутривенного возможны подкожный и интраназальный способы введения.

Побочные эффекты редки. Могут быть ощущение жара и чувство прилива крови к голове. Возможна болезненность на месте инъекции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период грудного вскармливания.

Протирелин (Рифатироин) – синтетический аналог тиротропин-рилизинг-гормона. Имеет трипептидную структуру (5-оксо-L-пролил-L-гистидил-L-пролинамид). Стимулирует продукцию и секрецию тиреотропного гормона и пролактина передней долей гипофиза. Пик стимулированной концентрации ТТГ отмечается (после внутривенного введения) через 20–30 мин и возвращается к исходному уровню через 2–3 ч.

Показания к применению: дифференциальная диагностика дисфункций щитовидной железы (первичный, вторичный, скрытый гипотиреоз), гипертиреоз. Вывод о характере поражения делается на основании изменения уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы в плазме крови до и через 30 мин после внутривенного введения протирелина.

Побочные эффекты: головная боль, колебания артериального давления, тревожность, потливость, чувство сжатия в груди, аллергические реакции, покраснение и болезненность на месте инъекции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, нестабильная стенокардия, сердечные аритмии, предрасположенность к бронхобструктивному синдрому.

Соматостатин (Стиламин) – синтетический циклический тетрадекапептидный аналог соматостатина. Естественный соматостатин может продуцироваться в гипоталамусе и оказывать гормональное действие, угнетая продукцию гормона роста передней долей гипофиза. Кроме того, соматостатин может синтезироваться D-клетками в периферических тканях (слизистая оболочка желудка, поджелудочная железа и др.), где выполняет функции паракринного ингибитора секреции. Трудно объяснимым, но ценным свойством соматостатина яв-

ляется его способность значительно снижать кровоток в чревных артериях и уменьшать объем кровотока во внутренних органах, не вызывая значительных колебаний системного артериального давления. Последнее свойство и определяет основную сферу применения этого препарата в клинической практике – для остановки кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода (а также – для профилактики послеоперационных осложнений при хирургических операциях на поджелудочной железе и при свищах поджелудочной железы, кишечника и желчных протоков). Использование соматостатина по другим показаниям лимитировано короткой продолжительностью действия этого препарата ($t_{1/2}$ от 2–3 до 3–6 мин по разным данным). Невысокая продолжительность действия обусловлена тем, что препарат легко деградирует под действием эндопептидаз и аминопептидаз плазмы крови. Применяется внутривенно капельно. Может вызвать головокружение, ощущение приливов крови к лицу, брадикардию, тошноту и рвоту.

Октреотид (Сандостатин) – синтетический октапептидный аналог соматостатина. В отличие от соматостатина, действующего непродолжительно, октреотид имеет $t_{1/2}$ около 100 мин и действует продолжительно, в среднем около 12 ч. Вводится парентерально (внутривенно и подкожно). Основные свойства октреотида соответствуют таковым у соматостатина, а значительно большая продолжительность действия позволяют расширить сферу применения этого препарата.

Показания к применению: акромегалия (в связи со способностью октреотида подавлять инкрецию гормона роста) в случае неэффективности дофаминомиметиков и невозможности хирургического лечения; язвенная болезнь, гастриты, глюкагономы, карциноид и другие секрециирующие опухоли (в связи со способностью октреотида подавлять экскреторную активность железистой ткани). Применяется также для остановки и профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени (в связи со способностью снижать кровоток в чревных артериях).

Побочные эффекты: колебания уровня глюкозы в плазме крови, тошнота, рвота, понес, нарушение функции печени, при длительном использовании может вызвать образование и рост желчных камней.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, беременность, период грудного вскармливания.

Аналогично, но еще более продолжительно действует ланреотид. Его $t_{1/2}$ составляет 2,7–7,7 сут. Вводят его внутримышечно 1 раз в 10–14 сут.

Выделение некоторых тропных гормонов передней доли гипофиза может регулировать дофамин. Гормоном (в строгом смысле слова) он не является, но играет существенную роль в подавлении инкреции лактотропного гормона (пролактина), гормона роста (соматотропного гормона). Такое действие дофамина связано с его способностью стимулировать дофаминовые рецепторы в гипоталамо-гипофизарной системе. Для коррекции эндокринных расстройств применяют не дофамин (он действует непродолжительно и не проникает через гематоэнцефалический барьер), а другие дофаминомиметические средства.

Бромокриптин – дофаминомиметик, прямо стимулирует постсинаптические дофаминовые рецепторы в ЦНС. Снижает инкрецию пролактина и гормона роста (кроме того, обладает противопаркинсонической активностью).

Показания к применению: акромегалия (при невозможности хирургического лечения), галакторея, пролактинзависимая аменорея, а также для прекращения физиологической лактации.

Побочные эффекты: тошнота и рвота (связаны со стимуляцией дофаминовых рецепторов триггер-зоны рвотного центра), психотические реакции – бред, гал-

396 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

люцинации (связаны со стимуляцией дофаминовых рецепторов коры больших полушарий), дискинезии (связаны со стимуляцией дофаминовых рецепторов экстрапирамидной системы), нарушения периферического кровообращения — ортостатическая гипотензия, спазм периферических артерий и связанные с ним судороги икроножных мышц, сухость во рту, запоры.

Противопоказания: тяжелые формы артериальных гипертензий, окклюзионные заболевания сосудов, хорея Гентингтона.

Аналогично бромокриптину действует дофаминомиметическое средство каберголин (Достинекс). Этот препарат отличается от бромокриптина тем, что является селективным агонистом D₂-рецепторов и, таким образом, в терапевтических дозах угнетает только инкреторную активность лактотрофных клеток передней доли гипофиза. При увеличении дозы могут проявляться другие эффекты стимуляции центральных D₂-рецепторов. Продолжительность гипопролактинемического действия каберголина выше, чем у бромокриптина и составляет 7–28 дней. Применяется по тем же показаниям, что и бромокриптин.

Гонадорелин и другие препараты гонадотропин-рилизинг-гормона представляют собой синтетические полипептидные аналоги естественного ГТ-РГ. Они стимулируют специфические рецепторы мембран гонадотрофных клеток передней доли гипофиза, в результате чего в них накапливаются диацилглицерол и инозитолфосфат, что приводит к увеличению продукции и выделения этими клетками гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего). Это, в свою очередь, приводит к увеличению инкреции половых гормонов (эстрогенов и гестагенов у женщин и тестостерона у мужчин). Однако такое действие проявляется при однократном или прерывистом («пульсирующем») введении препарата. Если же в течение длительного времени в плазме крови поддерживается постоянная концентрация препарата, то стимулирующий эффект сменяется угнетающим, что связано с десенситизацией гипофизарных рецепторов к ГТ-РГ. Примерно к 14-му дню от начала применения препарата снижается продукция ФСГ и ЛГ передней доли гипофиза, что приводит к уменьшению в периферической крови концентрации половых гормонов до посткастриционного (постменопаузного) уровня. Это, в свою очередь, тормозит пролиферацию гормонально-зависимых тканей. Обеспечить постоянную концентрацию препарата в плазме крови позволяют специальные системы доставки лекарственных веществ:

бусерелин (Бусерелина ацетат) выпускается в виде капель в нос ($t_{1/2}$ 3 ч) и в виде имплантанта (Супрефакт-депо), биотрансформирующегося более 2 мес;

трипторелин (Декапептил депо) выпускается в виде микрокапсул для приготовления суспензии для инъекций ($t_{1/2}$ 7,6 ч);

госерелин (Золадекс) в капсуле-депо для подкожного введения ($t_{1/2}$ 2–4 ч).

Имплантант (Супрефакт-депо) вводят под кожу живота один раз в 2 мес, капсулу-депо (Золадекс) вводят под кожу живота один раз в 28 сут, суспензию микрокапсул (Декапептил-депо) вводят подкожно или внутримышечно один раз в 28 сут. Капли в нос применяют 3 раза в сутки с интервалом 6–8 ч.

Показания к применению: эндометриоз, миома матки, бесплодие (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения), рак предстательной железы.

Побочные эффекты: гиперчувствительность, психическая лабильность, нестабильность АД.

Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Подавить продукцию гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов гипофиза можно действуя на обратную отрицательную связь. Инкремия указанных гормонов снижается при стимуляции эстрогеновых и гестагеновых рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы. С этой целью применяется препарат даназол (Дановал, Данол).

Д а н а з о л (Дановал, Данол) — синтетический препарат стероидной структуры, производное 17α -этинил-тестостерона. По фармакологическим свойствам является частичным агонистом гестагеновых (а также андрогеновых и кортикостероидных) рецепторов. Собственно гестагеновая активность низкая, в связи с чем этот препарат не вызывает периферических гестагеновых эффектов. В то же время, проникая через гематоэнцефалический барьер, он стимулирует гестагеновые рецепторы в гипоталамусе и гипофизе, в связи с чем подавляет инкремию ГТ-РГ и гонадотропных гормонов передней доли гипофиза (ФСГ и ЛГ). Это, в свою очередь, приводит к подавлению выделения половых гормонов и снижению пролиферации гормонозависимых тканей. Применяется внутрь ($t_{1/2}$ 1,5 ч).

Показания к применению: эндометриоз и обусловленное им бесплодие, первичная меноррагия, макромастия, гинекомастия, мастопатия, предупреждение обострений при наследственном ангионевротическом отеке.

Побочные эффекты: дисспектические расстройства, нарушение функций печени, нервозность, приливы, головокружения, головная боль.

Противопоказания: порфирия, беременность, период грудного вскармливания.

Активировать продукцию гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов гипофиза можно путем блокады эстрогеновых рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы. С этой целью используют антиэстрогенные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер.

К л о м и ф е н (Клостильбегит, Кломид) — синтетическое антиэстрогенное средство. Блокирует эстрогеновые рецепторы в гипоталамо-гипофизарной системе и периферических тканях. В связи с этим в малых дозах оказывает стимулирующее влияние на инкремию гонадотропинов, в высоких — антиэстрогенное действие на яичники. Применяется внутрь ($t_{1/2}$ 5–7 дней).

Показания к применению: ановуляторное бесплодие (для стимуляции овуляции), amenорея, олигоспермия и задержка полового развития у лиц мужского пола.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, приливы, головокружения, головные боли, расстройства зрения и менструально-овариального цикла.

Противопоказания: киста яичника, опухоль гипофиза, беременность, тяжелая печеночная недостаточность, гиперчувствительность к препаратуре.

Препараты гормонов передней доли гипофиза

Препараты гонадотропных гормонов гипофиза представлены:

- 1) препаратами естественных человеческих гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ);
- 2) рекомбинантными препаратами с фолликулостимулирующей активностью.

К первой из указанных групп относятся препараты гонадотропинов, получаемые из мочи беременных женщин или женщин в постменопаузном периоде.

Г о н а д о т р о п и н х о р и о н и ч е с к и й (Прегнил, Профази, Хорагон). Действующее начало (естественный человеческий хорионический гонадотропин) получают из мочи беременных женщин. Он способствует овуляции, стимулирует образование и выделение прогестерона и эстрогенов. У мужчин стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига и выделение тестостерона.

Показания к применению: у женщин — ановуляторное бесплодие, привычное невынашивание беременности, угрожающий самопроизвольный выкидыш; у мужчин — азооспермия, гипогонадизм гипоталамо-гипофизарного происхождения.

398 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Побочные эффекты: головные боли, раздражительность, депрессия, кожные высыпания, у мужчин – задержка жидкости в организме.

Противопоказания: опухоль гипофиза, гормонозависимые злокачественные опухоли.

Го на дотропин менопаузный (Меногон, Хумегон) получают из мочи женщин в постменопаузном периоде. Препарат содержит равные количества (по 75 МЕ) естественного человеческого гипофизарного ФСГ и ЛГ. У женщин препарат индуцирует созревание фолликула, у мужчин индуцирует сперматогенез.

Показания к применению: у женщин – ановуляторное бесплодие, у мужчин – нарушения сперматогенеза:

Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников у женщин (дискомфорт внизу живота), кисты яичников.

Противопоказания: опухоли гипофиза, яичников, яичек.

Фоллитропин - бета (Пурегон) рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Повышает уровень половых гормонов в крови. У женщин стимулирует созревание фолликулов в яичниках (действуя активнее, чем гонадотропин менопаузный) и пролиферацию эндометрия.

Показания к применению: ановуляторное бесплодие, индукция суперовуляции.

Побочные эффекты: синдром гиперстимуляции яичников, кисты яичников, многоплодная беременность, внематочная беременность.

Противопоказания: опухоли яичников, матки, молочных желез, гипофиза, пальмистоз яичников, доброкачественные опухоли матки.

Кортикотропин – препарат естественного АКТГ, получаемый из гипофиза крупного рогатого скота. Полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Стимулируя специфические рецепторы в коре надпочечников, усиливает продукцию глюкокортикоидов. Вводится парентерально (чаще внутримышечно), продолжительность действия 6–8 ч. Применяется при вторичной медикаментозной атрофии коры надпочечников (после длительного применения препаратов глюкокортикоидов). Побочные эффекты связаны с усилением выделения ГКС и проявляются гипертензией, задержкой жидкости в организме, гипергликемией и катаболическим действием на белковый обмен. Кроме того, введение кортикотропина может приводить к усилению выработки антител. В связи с последним обстоятельством более предпочтительным является применение синтетического аналога кортикотропина.

Тетракозактид (Синактен-депо) – синтетический полипептидный аналог АКТГ, состоящий из 24 аминокислотных остатков. Их последовательность повторяет N-концевую часть молекулы адренокортикотропного гормона и полностью сохраняет все его свойства. В отличие от кортикотропина, тетракозактид действует более продолжительно (его можно применять 1 раз в сутки) и реже вызывает аллергические реакции. Показания к применению тетракозактида несколько шире, чем у кортикотропина. Его можно использовать не только для профилактики осложнений после длительного применения ГКС, но и в комплексной терапии коллагенозов, бронхиальной астмы, дерматозов и неспецифического язвенного колита. Лечение препаратами АКТГ проводится курсами, поскольку при длительном непрерывном введении возможно «истощение» надпочечников.

Противопоказания к применению обоих препаратов АКТГ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечная недостаточность, тяжелые формы гипертонической болезни и сахарного диабета.

Соматропин (Сайзен, Хуматроп) – аналог человеческого гормона роста, полученный генно-инженерным способом. Содержит ту же последовательность аминокислот, что и естественный соматотропин. Действуя на периферические ткани, стимулирует образование «соматомединов» – инсулиноподобных факторов роста. При этом инсулиноподобный фактор роста (ИПФР-1), образующийся в печени, считается основополагающим фактором анаболического действия гормона роста. Выделяясь из печени, инсулиноподобный фактор роста стимулирует специфические рецепторы в периферических тканях. Это приводит: 1) к активации митоген-активной протеинкиназы и усилению тканевого роста; 2) к активации некоторых видов промежуточного обмена.

В результате такого действия усиливается синтез белка, увеличивается рост костной и мышечной ткани, уменьшается выделение с мочой азотистых продуктов, задерживается фосфор, кальций и натрий.

Показания к применению: карликовый рост (синдром Тернера).

Побочные эффекты: отеки, слабость, головная боль, гипергликемия.

Противопоказания: злокачественные новообразования.

Препараты тиреотропного гормона (тиротропин) и лактотропного гормона (лактин) широкого применения в медицинской практике не нашли.

Препараты задней доли гипофиза

Задняя доля гипофиза, называемая нейрогипофизом, состоит в основном из окончаний нейронов, тела которых залегают в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Аксоны этих нейронов спускаются через ножку гипофиза в его заднюю долю (образуя гипоталамо-гипофизарный тракт) и заканчиваются сильно утолщенными терминалями, тесно контактирующими с капиллярами, в просвет которых и выделяют два основных гормона: окситоцин и вазопрессин.

Окситоцин – синтетический октапептидный аналог эндогенного окситоцина. Состоит из пентапептидного цикла (цикл замкнут дисульфидным мостижком между двумя группами цистеина) и боковой цепи из трех аминокислотных остатков. Препарат стимулирует специфические рецепторы матки, в связи с чем повышает тонус и сократительную активность миометрия. Плотность рецепторов в миометрии увеличивается с увеличением срока беременности и соответственно этому возрастает утеротонизирующее действие препарата, достигая максимума непосредственно перед родами, в период родов и сразу после родов. Действуя на миоэпителиальные клетки молочных желез, окситоцин усиливает сокращение гладкомышечных элементов альвеол, что приводит к облегчению выделения молока. Кроме того, окситоцин обладает слабым вазопрессиноподобным антидиуретическим действием (см. ниже). Препарат вводят внутримышечно или внутривенно, $t_{1/2}$ 3–5 мин.

Показания к применению: для стимуляции родов (поскольку окситоцин не расслабляет шейку матки, применять его можно либо при полном раскрытии шейки, либо в комбинации с препаратами, снижающими тонус шейки матки); для остановки послеродовых кровотечений, связанных с атонией матки и ее недостаточной инволюцией; для облегчения отделения грудного молока в раннем послеродовом периоде.

Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия, возможна задержка воды в организме (при длительной инфузии).

Противопоказания: преждевременные роды, несоответствие головки плода размерам таза роженицы, повышение АД.

400 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Демокситотин (Сандопарт) — синтетический аналог окситоцина с дезаминированным цистеином в положении 1. От окситоцина отличается устойчивостью к пептидазам, в связи с чем может применяться трансбуцкально и внутрь. $t_{1/2}$ 3–5 мин. В отличие от окситоцина не обладает вазопрессиноподобным действием, что позволяет применять его при гипертензии. Показания и противопоказания сходны с таковыми у окситоцина.

Десмопрессин (Адиуретин СД) — синтетический пептидный аналог вазопрессина. Действие препарата связано со стимуляцией специфических рецепторов. V_2 -рецепторы находятся в дистальной части нефрона. Они связаны с аденилатциклазой и при их стимуляции в клетках эпителия происходит активация синтеза «водных пор», а также увеличивается встраивание «водных пор» в люминальные мембранны эпителиоцитов. В результате усиливается реабсорбция воды и проявляется антидиуретическое действие вазопрессина. V_{1a} -рецепторы находятся в артериальных сосудах. Они связаны с фосфолипазой-С. При их стимуляции в ангиомиоцитах накапливается IP₃ (инозитолтрифосфат) и увеличивается содержание Ca²⁺, что приводит к повышению тонуса сосудов и артериального давления. Кроме того, препарат увеличивает агрегацию тромбоцитов и повышает активность VIII фактора свертываемости крови (стимуляция соответственно V_1 - и V_2 -рецепторов). Антидиуретический эффект развивается при парентеральном применении (под кожном, внутривенном, внутримышечном, закапывании в нос) и продолжается 8–20 ч, несмотря на то, что $t_{1/2}$ составляет лишь 75 мин.

Показания к применению: несахарный диабет, острая полиурия (закапывание в нос), гемофилия А и болезнь Виллебранда (внутривенно).

Побочные эффекты: гипертензия, головная боль, тошнота, боли в животе, связанные со спазмом кишечника.

Противопоказания: задержка жидкости в организме, анурия, недостаточность кровообращения, нуждающаяся в терапии диуретиками.

Несмотря на производство синтетических препаратов гормонов задней доли гипофиза, до сих пор не потеряли значение препараты, получаемые из естественного сырья.

Препарат лиофилизированного порошка задней доли гипофиза, содержащий вазопрессин, называется адиуретин. Выпускается в виде капель в нос, применяется при несахарном мочеизнурении и ночном недержании мочи. Эффект наступает через 15–20 мин после закапывания и сохраняется до 6 ч. Разовая доза 2–3 капли (4–6 ЕД), суточная доза не должна превышать 10 капель (20 ЕД).

Препараты, получаемые из задней доли гипофиза убойного скота (крупного рогатого и свиней) и содержащие окситоцин и вазопрессин, называются гифотоцин и питуитрин. Гифотоцин отличается от питуитрина большей степенью очистки и меньшим содержанием вазопрессина. Применяют как средства, стимулирующие миометрий (для стимуляции родов, ускорения инволюции матки и остановки кровотечений послеродового периода).

Препараты средней доли гипофиза

Средняя доля гипофиза находится под контролем гипоталамических факторов и продуцирует меланоцитстимулирующие гормоны, стимулирующие пигментные клетки сетчатки.

Интермедин — препарат естественного меланофорного гормона, получаемый из гипофиза рогатого скота и свиней. Выпускается в виде порошка во флаконах для приготовления раствора для закапывания в конъюнктивальный мешок. Применяют при гемералопии, дегенеративных изменениях сетчатки, пигментном

ретините в виде 5% раствора (по 3 капли в конъюнктивальный мешок каждого глаза). Продолжительность курса – несколько месяцев.

31.1.2. Препараты гормонов эпифиза

Эпифиз (шишковидная железа) играет ключевую роль в механизмах циркадианых (околосуточных) ритмов. Гормоном эпифиза является мелатонин. Он образуется в шишковидной железе из серотонина путем ацетилирования и О-метилирования. Инкремция мелатонина зависит от времени суток. Выделение гормона регулируется импульсацией от сетчатки. Афферентация поступает по адренергическим волокнам в супрасхиазматическое ядро гипоталамуса, которое, возбуждаясь, подавляет инкремцию мелатонина при помощи нисходящих адренергических влияний. Таким образом, продукция и выделение мелатонина в светлое время суток снижается, а в темное увеличивается. Рецепторы к мелатонину сопряжены с G-белками. Максимальная концентрация их обнаруживается в центральной нервной системе, где они, вероятно, играют роль в регуляции временной адаптации.

Мелатонин (Мелаксен) – синтетический аналог естественного мелатонина (*N*-ацетил-5-метокситриптамин). Нормализует циркадные ритмы, ускоряет адаптацию к быстрой смене часовых поясов, нормализует психоэмоциональный статус при десинхронозах, регулирует нейроэндокринные функции, проявляет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства. Наиболее выраженным является снотворное действие при бессонницах, связанных со сменой часовых поясов. Это проявляется ускорением засыпания, уменьшением количества ночных пробуждений, возрастанием эффективности сна при одновременном увеличении количества и эмоциональной насыщенности сновидений. Не оказывает «последействия» и нормализует самочувствие после утреннего пробуждения. Кроме того, препятствует развитию депрессий в ответ на сезонное укорочение светового дня, нормализуя настроение, эмоциональную и интеллектуально-мнестическую сферу. Применяется внутрь, за 30–40 мин до сна.

Показания к применению: в качестве снотворного средства, для нормализации биологического ритма при смене часовых поясов.

Побочные эффекты: в первую неделю приема возможны отеки и сонливость по утрам.

Противопоказания: аутоиммунные заболевания, заболевания крови (лимфома, лейкемия), почечная недостаточность.

31.1.3. Препарат гормона паращитовидных желез

Препараты гормона С-клеток щитовидной железы (кальцитонин)

Паратгормон и кальцитонин регулируют обмен кальция, оказывая взаимно противоположное влияние на его концентрацию в плазме крови (паратгормон повышает, а кальцитонин снижает). Выделение обоих гормонов регулируется концентрацией ионов кальция в плазме крови.

Паращитовидные железы инкретируют паратгормон. Он представляет собой полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. На мембранных клеток паращитовидных желез имеется так называемый «кальциевый сенсор». В связи с этим уровень инкремции паратгормона усиливается при снижении концентрации ионизированного кальция в плазме крови. Выделяющийся паратгормон: 1) сти-

402 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

мулирует активность остеокластов, что приводит к мобилизации кальция из «костных депо», 2) снижает выведение кальция почками и 3) увеличивает всасывание кальция из кишечника. В результате концентрация ионизированного кальция в плазме крови возрастает. Указанные эффекты паратгормон оказывает и сам по себе и за счет накопления в организме кальцитриола (концентрация которого увеличивается под действием паратгормона). Кроме того, паратгормон усиливает выведение фосфатов, что приводит к уменьшению их концентрации в плазме крови.

П а р а т и р е о и д и н – препарат естественного паратгормона, получаемый из парашитовидных желез крупного рогатого скота. Применяется внутримышечно или подкожно при спазмофилии и синдроме тетании, связанном с недостаточностью парашитовидных желез. Действие препарата начинается через 4 ч и продолжается около суток. В связи с длительным латентным периодом, при тетании введению паратиреоидина должно предшествовать применение препаратов кальция. При длительном применении паратиреоидина возможно формирование толерантности (привыкания), в связи с чем применение препарата следует прекращать сразу после устранения гипокальциемии. После отмены паратиреоидина назначают препараты витамина D и диету, богатую кальцием и бедную фосфором.

К альцитонин продуцируется С-клетками фолликулов щитовидной железы. Он представляет собой полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Его инкремия усиливается при повышении кальция в плазме крови. Выделяясь, паратгормон снижает резорбцию кальция из костной ткани и реабсорбцию кальция (и фосфатов) в проксимальных извитых канальцах нефрона, что приводит к понижению концентрации ионов кальция в плазме крови. Терапевтически ценной является не столько способность гормона вызывать гипокальциемию, сколько способность подавлять декальцификацию костей. Паратгормон стимулирует специфические рецепторы остеокластов и снижает их активность. Таким образом, он препятствует развитию и прогрессированию остеопороза и других заболеваний, связанных с деструкцией костной ткани. Кроме того, отмечается выраженное болеутоляющее действие, что, вероятно, связано с центральным действием кальцитонина. В медицинской практике применяются препараты естественного кальцитонина, получаемые из разного сырья, а также синтетические аналоги.

К альцитрин – препарат кальцитонина из щитовидных желез свиней, вводят внутримышечно и подкожно.

Показания к применению: остеопороз, костная болезнь Педжета (деформирующий остеит), замедление срастания костей после переломов, боли в костях, связанные с остеолизом.

Побочные эффекты: приливы, головокружения, повышение АД.

Противопоказания: гипокальциемия, не следует назначать детям до 6 лет ввиду отсутствия опыта применения.

М и а к а л ь ц и к – препарат синтетического кальцитонина лосося. По сравнению с кальцитонином млекопитающих, обладает более выраженным аффинитетом к рецепторам. В связи с этим оказывает более выраженное и продолжительное действие. Препарат выпускается в дозированном назальном аэрозоле, содержащем 14 доз (200 МЕ каждая). Эффект развивается в течение часа от момента ингаляции. $T_{1/2}$ 16–43 мин. Суточная доза (200 – 400 МЕ) может быть введена одномоментно. Показания к применению, побочные эффекты и противопоказания такие же, как у кальцитрина.

31.1.4. Препараты гормонов щитовидной железы (тиреоидные гормоны). Антитиреоидные средства

Щитовидная железа принимает активное участие в обмене веществ и росте организма. К гормонам, выделяемым щитовидной железой, относятся тироксин, трийодтиронин и кальцитонин (см. выше). В дальнейшем термином «тиреоидные гормоны» будут обозначаться тироксин и трийодтиронин. Оба гормона представляют собой йодированные формы тирозина. Функциональным элементом щитовидной железы является фолликул, — полость, образованная единственным слоем эпителиальных клеток и заполненная коллоидом, содержащим тироглобулин. Тироглобулин представляет собой крупный гликопротеин, каждая молекула которого содержит около 115 остатков тирозина. Фолликулы окружены сетью капилляров, кровоток в которых интенсивнее, чем в других тканях. Йод захватывается эпителиальными клетками фолликулов из капиллярной сети. Этот процесс идет активным транспортом через базальную мембрану с последующим трансцитозом к люминальной мембране. В области люминальной (апикальной) мембранный йод окисляется при помощи фермента тиропероксидазы и выходит в просвет фолликула, где происходит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина. Вначале тирозин йодируется в 3-м положении, образуя моноиодтирозин. Затем некоторые молекулы моноиодтирозина вторично йодируются в 5-м положении и образуют дийодтирозин. Затем йодированные молекулы тирозина соединяются в димеры, причем соединение дийодтирозина с моноиодтирозином приводит к образованию трийодтиронина (T_3), а соединение двух молекул дийодтирозина приводит к образованию тироксина (тетраиодтиронина, T_4). T_3 и T_4 являются окончательными гормонами щитовидной железы. В соединении с молекулами тироглобулина они подвергаются эндоцитозу люминальными мембранами клеток эпителия фолликулов. В цитоплазме молекулы тироглобулина подвергаются лизосомальной деградации, а T_3 и T_4 выделяются через базальные мембранны эпителиальных клеток в капиллярную сеть, окружающую фолликул.

Описанные процессы образования тиреоидных гормонов регулируются из гипоталамо-гипофизарной системы по цепочке ТТГ-РГ гипоталамуса, ТТГ передней доли гипофиза, инкремия которых в свою очередь регулируется по принципу отрицательной обратной связи, причем T_3 более активно подавляет образование ТТГ-РГ и ТТГ, чем T_4 .

Гормоны щитовидной железы играют основополагающую роль в регуляции обмена веществ, а также в регуляции процессов роста и развития.

Влияние тиреоидных гормонов на обмен веществ проявляется активацией практически всех видов субстратного обмена (углеводного, жирового и белкового). При этом действие T_3 и T_4 может осуществляться разными механизмами: 1) путем прямой стимуляции некоторых ферментов углеводного обмена; 2) через посредство других гормонов: инсулина, глюкагона, глюкокортикоидов; 3) через посредство катехоламинов. В целом действие тиреоидных гормонов проявляется усилением основного обмена и повышением потребности тканей в кислороде, повышением температуры тела (особенно в ответ на охлаждение), усилением работы сердца (повышение силы, частоты сердечных сокращений, увеличение сердечного выброса). Тканями-мишениями для тиреоидных гормонов являются сердце, почки, печень и двигательные мышцы. Половые железы, мозг и селезенка не чувствительны к тиреоидным гормонам.

Особого внимания заслуживает стимулирующее действие тиреоидных гормонов на рост и развитие. Частично это связано с прямым влиянием T_3 и T_4 на тка-

404 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ни. Частично – с их способностью усиливать выделение и эффекты гормона роста. Кроме того, тиреоидные гормоны увеличивают чувствительность тканей к патратормону и кальцитонину, что способствует нормальному формированию скелета, развитию и нормализации функций мышечной и нервной ткани.

Механизм действия тиреоидных гормонов связан с их способностью стимулировать специфические рецепторы, находящиеся внутри клеток. После входа в цитоплазму тироксин превращается в трийодтиронин (и, следовательно, может рассматриваться как предшественник). Стимуляция специфических рецепторов приводит к активации транскрипции матричной РНК и, следовательно, к усилинию синтеза белка. Трийодтиронин в 3 – 5 раз активнее тироксина.

Нарушения функции щитовидной железы могут проявляться ее гипофункцией (гипотиреоз) и гиперфункцией (гипертиреоз, тиреотоксикоз).

Гипофункция щитовидной железы проявляется у взрослых микседемой, у детей – кретинизмом. Гиперфункция – базедовой болезнью.

Увеличение размеров щитовидной железы можно обозначить как «зоб» (струма). Зоб может продуцировать излишние количества тиреоидных гормонов (диффузный токсический зоб, узловой токсический зоб), тогда он протекает с клиническими признаками гипертиреоза. Кроме того, нередки случаи зоба, не сопровождающегося явлениями гипертиреоза. Это так называемый простой, не-токсический зоб. Наиболее частой причиной развития такого зоба является дефицит йода в продуктах питания и развивается он по механизму обратной отрицательной связи. Недостаток йода в периферической крови приводит к усилению продукции ТТГ-РГ гипоталамусом и тиреотропного гормона гипофизом. ТТГ оказывает стимулирующее действие на ткань железы, приводя к ее гипертрофии. Продукция же гормонов щитовидной железой не усиливается по причине дефицита йода и снижения интенсивности йодирования предшественников.

Медикаментозная коррекция расстройств щитовидной железы производится следующими группами препаратов:

1. Средства, используемые при гипотиреозе (средства заместительной терапии, препараты гормонов щитовидной железы).

2. Средства, используемые при гипертиреозе (антитиреоидные средства).

Средства, применяемые при гипотиреозе

При гипотиреозе применяют препараты гормонов щитовидной железы, препараты нерадиоактивного неорганического йода, комбинированные препараты гормонов щитовидной железы и неорганического нерадиоактивного йода.

Л и о т и р о н и н (Трийодтиронина гидрохлорид) – синтетический аналог естественного трийодтиронина (T_3). Восполняет дефицит гормонов щитовидной железы при ее гипофункции. После приема внутрь всасывается на 95% в течение 4 ч. Латентный период 4–8 ч, $t_{1/2}$ 2,5 сут, максимальный терапевтический эффект наступает через 2–3 сут.

Показания к применению: первичный гипотиреоз, микседема, кретинизм, эндемический и спорадический зоб, цереброгипофизарные заболевания с гипотиреоидизмом, гипотиреоидное ожирение, рак щитовидной железы, диагностика гипотиреоза.

Побочные эффекты: тахикардия, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность, раздражительность, головная боль, аллергические реакции, подавление выделения ТТГ (по принципу обратной отрицательной связи).

Противопоказания: тиреотоксикоз, сахарный диабет, кахексия, надпочечниковая недостаточность (болезнь Адисона), стенокардия.

Левотироксин натрий является синтетическим аналогом тироксина (T_4). Действует несколько слабее и медленнее, чем лиотиронин — лечебный эффект наступает через 3–4 сут и достигает максимума через 10–15 сут.

Комбинированный препарат, содержащий 40 мкг левотироксина и 10 мкг лиотиронина, называется **тиреотом**.

Тиреоидин — препарат, получаемый из высушенных и обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Препарат содержит левовращающие изомеры обоих тиреоидных гормонов — тироксина и трийодтиронина. Препарат действует аналогично лиотиронину (см. стр. 404), но несколько (в 3–5 раз) слабее влияет на обмен веществ. Показания, побочные эффекты и противопоказания сходны с тиковыми для лиотиронина.

Калия йодид (Йодид) — препарат неорганического нерадиоактивного йода. Действие препарата неодинаково в зависимости от применяемых доз и содержания йода в организме. При недостатке йода препарат возмещает его дефицит в организме и восстанавливает нарушенный синтез тиреоидных гормонов. Это свойство препарата может быть использовано при гипотиреозе. При нормальном содержании йода в организме препарат создает его избыток и, по принципу обратной отрицательной связи, угнетает инкрецию ТТГ аденогипофизом. Это свойство препарата может быть использовано для профилактики эндемического зоба. Кроме того, калия йодид, накапливаясь в щитовидной железе, защищает ее от действия радиации, препятствуя накоплению в ней радиоактивного йода. В качестве индивидуального препарата калия йодид используется главным образом для профилактики развития зоба при недостаточности йода (100–200 мкг в сутки). При этом могут возникнуть побочные эффекты в виде аллергических реакций, тахикардии и бессонницы.

Для лечения гипотиреоза калия йодид обычно используется в комбинации с препаратами тиреоидных гормонов. Комбинированный препарат, содержащий 100 мкг левотироксина натрия и 130,8 мкг калия йодида, называется **йодтирокс**. Комбинированный препарат, содержащий 70 мкг левотироксина натрия, 10 мкг лиотиронина и 150 мкг калия йодида (115 мкг йода), называется **тиреокомб**.

Средства, применяемые при гипертиреозе

Лечение гипертиреоза осуществляется хирургическими, фармакотерапевтическими методами и их комбинацией.

Фармакотерапевтическая коррекция осуществляется так называемыми «антитиреоидными» препаратами. Они могут быть представлены следующими группами:

1. Препараты, разрушающие клетки фолликулов щитовидной железы.
2. Препараты, нарушающие захват йода железой.
3. Препараты, угнетающие синтез тиреоидных гормонов.
4. Препараты, угнетающие продукцию ТТГ аденогипофизом.

Препараты радиоактивного йода (^{131}I) широко используются за рубежом, счинаясь антитиреоидными средствами «первого ряда». Радиоактивный йод захватывается щитовидной железой и включается в тироглобулин (как и нерадиоактивный йод). Изотоп излучает γ -лучи и β -частицы. При этом β -частицы оказывают цитотоксическое действие на клетки эпителия фолликулов. Период полураспада радиоактивного изотопа йода 8 сут, при этом излучение регистрируется около 2 мес. После однократного применения антитиреоидное действие радиоактивного йода сохраняется 1–2 мес.

Калия перхлорат тормозит способность щитовидной железы захватывать и накапливать йод. Применяется внутрь, как правило, при легких и средних

формах токсического зоба. Курс лечения в среднем 12 мес. Препарат вызывает серьезные побочные эффекты: угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия), гепатотоксическое действие, струмогенный эффект (развитие зоба по принципу обратной отрицательной связи).

Тиамазол (Мерказолил, Метизол, Тирозол), блокируя пероксидазу, угнетает йодирование тирозина, в связи с чем уменьшается синтез трийодтиронина и тетрайодтиронина (тироксина). Применяется внутрь обычно при диффузном токсическом зобе. В терапевтических дозах хорошо переносим. Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, увеличение размеров щитовидной железы (по принципу обратной отрицательной связи).

Угнетают продукцию ТТГ аденоhipофизом препараты неорганического нерадиоактивного йода (см. выше), в связи с чем могут использоваться для профилактики струмогенного действия калия перхлората и тиамазола.

31.1.5. Препараты гормонов поджелудочной железы

Поджелудочная железа функционирует как железа наружной и внутренней секреции. Инкреторную функцию выполняет островковый аппарат. Островки Лангерганса состоят из 4 типов клеток:

- А (α) клетки, вырабатывающие глюкагон;
- В (β) клетки, вырабатывающие инсулин и амилину;
- Д (δ) клетки, вырабатывающие соматостатин;
- F – клетки, вырабатывающие панкреатический полипептид.

Функции панкреатического полипептида малоясны. Соматостатин, продуцируемый в периферических тканях (как указывалось выше), выполняет функции паракринного ингибитора секреции. Глюкагон и инсулин – гормоны, регулирующие уровень глюкозы в плазме крови взаимно противоположным образом (инсулин понижает, а глюкагон повышает). Недостаточность инкреторной функции поджелудочной железы проявляется симптомами дефицита инсулина (в связи с чем его принято считать основным гормоном поджелудочной железы).

Инсулин представляет собой полипептид, состоящий из двух цепочек – А и В, соединенных между собой двумя дисульфидными мостиками. Цепочка А состоит из 21 аминокислотного остатка, цепочка В – из 30. Инсулин синтезируется в аппарате Гольджи β -клеток в виде препроинсулина и преобразуется в проинсулин, который представляет собой две цепи инсулина, и соединяющую их цепь С-белка, состоящую из 35 аминокислотных остатков. После отщепления С-белка и присоединения 4 аминокислотных остатков, образуются молекулы инсулина, которые упаковываются в гранулы и подвергаются экзоцитозу. Инкремция инсулина имеет пульсирующий характер с периодом 15–30 мин. В течение суток в системный кровоток выделяется 5 мг инсулина, а всего в поджелудочной железе содержится (с учетом препроинсулина и проинсулина) 8 мг инсулина. Секреция инсулина регулируется нейрональными и гуморальными факторами. Парасимпатическая нервная система (через посредство M_3 -холинорецепторов) усиливает, а симпатическая нервная система (через посредство α_2 -адренорецепторов) угнетает выделение инсулина β -клетками. Соматостатин, продуцируемый D-клетками угнетает, а некоторые аминокислоты (фенилаланин), жирные кислоты, глюкагон, амилину и глюкоза усиливают выделение инсулина. При этом уровень глюкозы в плазме крови является определяющим фактором регуляции выделения инсулина. Глюкоза проникает в β -клетку и запускает цепь метаболических реакций, в результате чего в β -клетках увеличивается концентрация АТФ. Это ве-

щество блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы и мембрана β -клетки приходит в состояние деполяризации. В результате деполяризации увеличивается частота открытия потенциалзависимых кальциевых каналов. Концентрация ионов кальция в β -клетках увеличивается, что приводит к усилению экзоцитоза инсулина.

Инсулин регулирует обмен углеводов, жиров, белков, а также рост тканей. Механизм влияния инсулина на рост тканей тот же, что и у инсулиноподобных факторов роста (см. соматотропный гормон). Влияние инсулина на обмен веществ в целом можно охарактеризовать как анаболическое (усиливается синтез белка, жиров, гликогена), при этом первоочередное значение имеет влияние инсулина на углеводный обмен.

Чрезвычайно важно отметить, что указанные в табл. 31.1 изменения обмена веществ в тканях сопровождаются снижением уровня глюкозы в плазме крови (гипогликемией). Одной из причин гипогликемии является увеличение захвата глюкозы тканями. Движение глюкозы через гистогематические барьеры осуществляется посредством облегченной диффузии (энергонезависимого транспорта по электрохимическому градиенту через специальные транспортные системы). Системы облегченной диффузии глюкозы называются GLUT. Указанные в табл. 31.1 адipoциты и волокна поперечно-полосатых мышц содержат GLUT 4, через которые глюкоза и входит в «инсулиновзависимые» ткани.

Таблица 31.1. Влияние инсулина на обмен веществ

Тип обмена	Гепатоциты	Адипоциты	Волокна поперечно-полосатых мышц
Углеводный	↓Глюконеогенез ↓Гликогенолиз ↑Гликолиз ↑Гликогенез	↑Захват глюкозы ↑Синтез глицерина	↑Захват глюкозы ↑Гликолиз ↑Гликогенез
Жировой	↑Липогенез ↓Липолиз	↑Синтез триглицеридов ↑Синтез жирных кислот ↓Липолиз	
Белковый	↓Распад белка		↑Захват аминокислот ↑Синтез белка

Влияние инсулина на обмен веществ осуществляется при участии специфических мембранных инсулиновых рецепторов. Они состоят из двух α - и двух β -субъединиц, при этом α -субъединицы расположены с наружной стороны мембран инсулиновзависимых тканей и имеют центры связывания молекул инсулина, а β -субъединицы представляют собой трансмембранный домен с тирозин-киназной активностью и тенденцией к взаимному фосфорилированию. При связывании молекулы инсулина с α -субъединицами рецептора происходит эндоситоз, и димер инсулин-рецептор погружается в цитоплазму клетки. Пока молекула инсулина связана с рецептором, рецептор пребывает в активированном состоянии и стимулирует процессы фосфорилирования. После разъединения димера рецептор возвращается в мембрану, а молекула инсулина деградирует в лизосомах. Запускаемые активированными инсулиновыми рецепторами процессы фосфорилирования приводят к активации некоторых ферментов

углеводного обмена и усилиению синтеза GLUT. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 31.1):



Рис. 31.1. Механизм гипогликемического действия инсулина.

При недостаточной продукции эндогенного инсулина возникает сахарный диабет. Его основными симптомами являются гипергликемия, глюкозурия, полиурия, полидипсия, кетоацидоз, ангиопатии и др.

Инсулиновая недостаточность может быть абсолютной (автоиммунный процесс, приводящий к гибели островкового аппарата) и относительной (у пожилых и тучных людей). В связи с этим принято различать сахарный диабет 1 типа (абсолютная инсулиновая недостаточность) и сахарный диабет 2 типа (относительная инсулиновая недостаточность). При обеих формах сахарного диабета показана диета. Порядок же назначения фармакологических препаратов при разных формах диабета неодинаков.

Противодиабетические средства

Применяемые при диабете 1 типа

1. Препараты инсулина (заместительная терапия)

Применяемые при диабете 2 типа

1. Синтетические противодиабетические средства
2. Препараты инсулина

Препараты инсулина

Препараты инсулина можно рассматривать как универсальные антидиабетические средства, эффективные при любой форме диабета. Диабет 1 типа иногда называют инсулинов зависимым или инсулинопотребным. Лица, страдающие таким диабетом, пожизненно применяют препараты инсулина в качестве средств заместительной терапии. При сахарном диабете 2 типа (иногда называется инсулинов независимым) лечение начинают с назначения синтетических противодиабетических средств. Препараты инсулина таким больным назначают лишь при неэффективности высоких доз синтетических гипогликемических средств.

Препараты инсулина могут производиться из поджелудочных желез убойного скота – это бычий (говяжий) и свиной инсулин. Кроме того, существует генно-инженерный способ получения человеческого инсулина. Препараты инсулина, получаемые из поджелудочных желез убойного скота, могут содержать примеси проинсулина, С-белка, глюкагона, соматостатина. Современные технологии по-

зволяют получать высокоочищенные (монокомпонентные), кристаллизованные и монопиковые (хроматографически очищенные с выделением «пика» инсулина) препараты.

Активность препаратов инсулина определяется биологическим путем и выражается в единицах действия. Применяется инсулин только парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно), поскольку, являясь пептидом, разрушается в ЖКТ. Подвергаясь протеолизу в системном кровотоке, инсулин имеет невысокую продолжительность действия, в связи с чем были созданы препараты инсулина пролонгированного действия. Их получают методом преципитации инсулина с протамином (иногда в присутствии ионов Zn, для стабилизации пространственной структуры молекул инсулина). В результате получается либо аморфный солид, либо относительно малорастворимые кристаллы. При введении под кожу такие формы обеспечивают эффект депо, медленно высвобождая инсулин в системный кровоток. С физико-химической точки зрения пролонгированные формы инсулина являются суспензиями, что служит препятствием к их внутривенному введению. Одним из недостатков пролонгированных форм инсулина является длительный латентный период, поэтому иногда их комбинируют с не-пролонгированными препаратами инсулина. Такая комбинация обеспечивает быстрое развитие эффекта и его достаточную продолжительность.

Препараты инсулина классифицируют по продолжительности действия (основной параметр):

1. Инсулин быстрого действия (начало действия обычно через 30 мин; максимум действия через 1,5–2 ч, общая продолжительность действия 4–6 ч).
2. Инсулин длительного действия (начало через 4–8 ч, пик спустя 8–18 ч, общая продолжительность 20–30 ч).
3. Инсулин средней длительности действия (начало через 1,5–2 ч, пик спустя 3–12 ч, общая продолжительность 8–12 ч).
4. Инсулин средней длительности действия в комбинациях.

Препараты инсулина быстрого действия могут использоваться как для систематического лечения, так и для купирования диабетической комы. С этой целью их вводят внутривенно. Пролонгированные формы инсулина внутривенно вводить нельзя, поэтому основная сфера их применения – систематическое лечение сахарного диабета.

Побочные эффекты. В настоящее время в медицинской практике применяются либо генно-инженерные человеческие инсулины, либо высокоочищенные свиные. В связи с этим осложнения инсулинотерапии встречаются относительно редко. Возможны аллергические реакции, липодистрофии на месте инъекций. При введении слишком высоких доз инсулина или при недостаточном поступлении алиментарных углеводов может развиться чрезмерная гипогликемия. Ее крайним вариантом является гипогликемическая кома с потерей сознания, судорогами и явлениями сердечно-сосудистой недостаточности. При гипогликемической коме больному следует вводить внутривенно 40% раствор глюкозы в количестве 20–40 (но не более 100) мл.

Поскольку препараты инсулина применяются пожизненно, следует иметь в виду, что их гипогликемическое действие может изменяться другими препаратами. Усиливают гипогликемическое действие инсулина: α -адреноблокаторы, β -адреноблокаторы, тетрациклины, салицилаты, дизопирамид, анаболические стероиды, сульфаниламиды. Ослабляют гипогликемическое действие инсулина: β -адреномиметики, симпатомиметики, глюкокортикоиды, тиазидные диуретики.

410 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Противопоказания: заболевания, протекающие с гипогликемией, острые заболевания печени и поджелудочной железы, декомпенсированные пороки сердца.

Препараты генно-инженерного инсулина человека

Актрапид НМ – раствор биосинтетического человеческого инсулина короткого и быстрого действия во флаконах по 10 мл (1 мл раствора содержит 40 или 100 МЕ инсулина). Может выпускаться в картриджах (Актрапид НМ Пен-филл) для использования в инсулиновой шприц-ручке Ново-Пен. В каждом картриdge 1,5 или 3 мл раствора. Гипогликемическое действие развивается через 30 мин, достигает максимума через 1–3 ч и длится 8 ч.

Изофан-инсулин НМ – нейтральная суспензия генно-инженерного инсулина средней продолжительности действия. Флаконы по 10 мл суспензии (40 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 1–2 ч, достигает максимума через 6–12 ч, продолжается 18–24 ч.

Монотард НМ – составная суспензия цинк-инсулина человека (содержит 30% аморфного и 70% кристаллического цинк-инсулина. Флаконы по 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 2,5 ч, достигает максимума через 7–15 ч, продолжается 24 ч.

Ультратард НМ – суспензия цинк-инсулина кристаллического. Флаконы по 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 4 ч, достигает максимума через 8–24 ч, продолжается 28 ч.

Препараты свиного инсулина

Инсулин нейтрал для инъекций (Инсулин С, Актрапид МС) – нейтральный раствор монопикового или монокомпонентного свиного инсулина короткого и быстрого действия. Флаконы по 5 и 10 мл (1 мл раствора содержит 40 или 100 МЕ инсулина). Гипогликемическое действие начинается через 20–30 мин после подкожного введения, достигает максимума через 1–3 ч и длится 6–8 ч. Для систематического лечения вводят под кожу, за 15 мин до еды, начальная доза – от 8 до 24 МЕ (ЕД), высшая разовая доза – 40 ЕД. Для купирования диабетической комы вводят внутривенно.

Инсулин изофан – монопиковый монокомпонентный свиной изофан протамин инсулин. Гипогликемическое действие начинается через 1–3 ч, достигает максимума через 3–18 ч, продолжается около 24 ч. Наиболее часто используется как компонент комбинированных препаратов с короткодействующим инсулином.

Инсулин Ленте СПП – нейтральная составная суспензия монопикового или монокомпонентного свиного инсулина (содержит 30% аморфного и 70% кристаллического цинк-инсулина). Флаконы по 10 мл суспензии (40 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 1–3 ч после подкожного введения, достигает максимума через 7–15 ч, продолжается 24 ч.

Монотард МС – нейтральная составная суспензия монопикового или монокомпонентного свиного инсулина (содержит 30% аморфного и 70% кристаллического цинк-инсулина). Флаконы по 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл). Гипогликемическое действие начинается через 2,5 ч, достигает максимума через 7–15 ч, продолжается 24 ч.

31.1.6. Синтетические противодиабетические средства

Одним из недостатков препаратов инсулина является невозможность энтерального применения. В связи с этим в течение длительного времени делались попытки обнаружения гипогликемических средств, эффективных при приеме внутрь. В настоящее время такие препараты широко применяются при сахарном

диабете 2 типа. Они имеют отличные от инсулина механизмы действия и представлены несколькими подгруппами:

1. Производные сульфонилмочевины.
2. Производные аминокислот.
3. Тиазолидиндионы.
4. Бигуаниды.
5. Ингибиторы α -глюказидазы.

Производные сульфонилмочевины

Наиболее часто применяемая группа синтетических противодиабетических средств. Выделяют 2 поколения (генерации) производных сульфонилмочевины:

1-е поколение: карбутамид, толазамид, толбутамид;

2-е поколение: хлорпропамид, глибенкламид, гликлизид, гликвидон.

Все производные сульфонилмочевины имеют многокомпонентный механизм гипогликемического действия. Главным компонентом является способность этих веществ стимулировать выделение эндогенного инсулина β -клетками островкового аппарата. Такое действие препаратов является результатом блокады АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток.

Кроме того, производные сульфонилмочевины: 1) восстанавливают чувствительность β -клеток к глюкозе; 2) увеличивают плотность инсулиновых рецепторов в инсулинозависимых тканях; 3) повышают чувствительность рецепторов к инсулину и улучшают трансдукцию пострецепторного сигнала.

Группа производных сульфонилмочевины в целом хорошо переносится большими, однако имеет ряд фармакокинетических и фармакодинамических особенностей. Во-первых, производные сульфонилмочевины повышают аппетит. Это свойство расценивается как побочное действие, поскольку антидиабетическая терапия проводится на фоне диетической коррекции. Во-вторых, производные сульфонилмочевины связываются с белками плазмы крови, ввиду чего могут вступать в фармакокинетическое взаимодействие с нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами непрямого действия и др. В-третьих, эти препараты проникают через плацентарный барьер, что следует учитывать при их назначении в период беременности. В-четвертых, производные сульфонилмочевины имеют недостаточную селективность в отношении калиевых каналов β -клеток, в связи с чем могут блокировать калиевые каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов, что, в свою очередь, может приводить к увеличению смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Толбутамид (Бутамид) относится к производным сульфонилмочевины первого поколения. Гипогликемическое действие развивается в течение 1 ч (уровень глюкозы снижается на 30%), достигает максимума через 5–7 ч и продолжается около 12 ч. Назначается в дозе 1 г (2 таблетки по 0,5 г) 2 раза в сутки при сахарном диабете 2 типа.

Побочные эффекты: повышение аппетита, гипогликемия, при длительном применении – повышение смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Парестезии, бессонница, головокружение, тошнота, рвота.

Противопоказания: гиперчувствительность, кетоацидоз, беременность, лактация.

Хлорпропамид (Диабенезе) отличается от толбутамида большей продолжительностью действия (24–36 ч после однократного применения), более высокой активностью (назначают по 0,25–0,5 г 1 раз в сутки) и наличием «тетурамоподобного» эффекта (угнетает альдегиддегидрогеназу, в связи с чем останавливает

окисление этилового спирта на стадии образования уксусного альдегида). О последнем следует оповещать больных и рекомендовать воздерживаться от приема спиртных напитков на время лечения хлорпропамидом.

Глибенкламид (Манинил, Гилемал, Глюкобене, Даонил) отличается от толбутамида и хлорпропамида более высокой (на 2 порядка) активностью (назначают по 0,005–0,001 г 1–2 раза в сутки). Гипогликемическое действие наступает через 2 ч, достигает максимума через 7–8 ч и продолжается до 24 ч. Кроме гипогликемического действия обладает также гиполипидемическим (снижает в плазме крови уровень атерогенных липопротеинов) и антитромбогенным эффектами.

Глипизид (Антидиаб, Глибенез ретард, Минидиаб) отличается от глибенкламида (и прочих производных сульфонилмочевины 2 поколения) относительно малым периодом полувыведения ($t_{1/2}$ 3–4 ч), в связи с чем имеет менее выраженную способность к кумуляции.

Гликвидон (Глюренорм) рассматривается как наиболее эффективное и хорошо переносимое производное сульфонилмочевины, в связи с чем может назначаться лицам с заболеваниями печени и почек.

Гликазид (Глиорал, Диабетон, Диабрезид, Реклид) в ходе метаболических изменений образует 8 метаболитов, один из которых оказывает выраженное влияние на микроциркуляцию. Это проявляется снижением агрегации тромбоцитов, снижением коагуляции (гепариноподобное действие), активацией фибринолиза, а также некоторым антиоксидантным действием. В связи с этим при применении гликазида улучшается микроциркуляция, снижается выраженность ангиопатий, ретинопатий, нефропатий, улучшается васкуляризация и трофика конъюнктивы, уменьшаются признаки микрозастоя. Препарат особо показан при сахарном диабете 2 типа, осложненном ангиопатиями, ретинопатиями, нефропатиями.

Производные аминокислот

Натеглинид (Старликс) – производное фенилаланина. Как указывалось в общей части, некоторые аминокислоты способны активировать выделение инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы. На этом основано гипогликемическое действие натеглимида. Очевидно, повышение выделения инсулина при применении натеглимида является результатом блокады АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток и повышения чувствительности β -клеток к глюкозе (без изменения базального уровня инкреции инсулина). Отличительной особенностью препарата является короткий латентный период (несколько секунд) и небольшая продолжительность действия (не более 30 мин). В связи с этими свойствами препарат применяют для уменьшения постпрандальной гипергликемии (повышение глюкозы в крови после приема пищи). С этой целью натеглинид назначают внутрь непосредственно перед едой (за 1–30 мин). Из побочных эффектов наиболее вероятны аллергические реакции.

Тиазолидиндионы

Пиоглитазон (Актос) повышает выделение инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Кроме того, пиоглитазон повышает чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину, что, вероятно, связано с сенсибилизацией инсулиновых рецепторов. Это свойство тиазолидиндионов весьма ценно при формировании инсулинорезистентных форм сахарного диабета.

Бигуаниды

Метформин (Глюкофаг, Глиформин, Сиофор) – единственный представитель данной группы синтетических противодиабетических средств (буформин и фенформин выведены из употребления). Гипогликемическое действие метфор-

мина (и прочих бигуанидов) не является следствием увеличения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Детальный механизм действия не вполне ясен, но не вызывают сомнения следующие компоненты: 1) снижение всасывания глюкозы в кишечнике; 2) увеличение захвата глюкозы скелетными мышцами; 3) увеличение утилизации глюкозы (стимуляция анаэробного гликолиза); 4) снижение продукции глюкозы гепатоцитами; 5) понижение уровня глюкагона в крови; 6) повышение чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину.

Метформин обладает рядом ценных свойств: снижает уровень атерогенных липопротеинов (ЛПНП), холестерина, триглицеридов в плазме крови, уменьшает аппетит и массу тела.

Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (в особенности – диабет «тучных»).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, понос, метеоризм, боли в животе. Указанные побочные эффекты, не являясь жизнеопасными, ограничивают применение метформина, поскольку возникают довольно часто. Кроме того, возможен лактатный ацидоз. Его возникновение обусловлено тем, что метформин стимулирует анаэробный гликолиз, конечным продуктом которого является молочная кислота. Симптомами лактацидоза являются слабость, сонливость, мышечные боли, одышка, гипотермия, гипотония, брадикардия.

Противопоказания: гиперчувствительность, нарушения функции печени и почек, метаболический ацидоз, беременность, лактация.

Ингибиторы α -глюкозидазы

Акарбоза (Глюкобай) – олигосахарид, получаемый из микроорганизмов *Actinoplanes utahensis* путем ферментации. Акарбоза является обратимым ингибитором панкреатической α -амилазы и кишечной мембранный-связанной α -глюкозидазы. В результате алиментарные полисахариды не расщепляются до дисахаридов (угнетение α -амилазы), а дисахариды не расщепляются до моносахаридов (угнетение α -глюкозидазы) и, таким образом, нарушается образование и всасывание моносахаридов в кишечнике. Выраженной гипогликемии препарат не вызывает, но при назначении перед приемом пищи снижает постпрандиальную гиперglyкемию.

Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (чаще всего в комбинации с другими противодиабетическими средствами).

Побочные эффекты: метеоризм (отмечается у 20–30% пациентов), понос (отмечается у 3% пациентов), боли в животе. Указанные эффекты связаны с тем, что не всосавшиеся углеводы ферментируются кишечной микрофлорой с выделением газа.

Противопоказания: хронические воспалительные заболевания кишечника с нарушением функции всасывания.

Кроме указанных препаратов, в комплексном лечении сахарного диабета 2 типа могут использоваться фитотерапевтические средства. Чаще всего их применяют при легком течении заболевания как дополнение к диетотерапии, либо в комплексе с другими синтетическими антидиабетическими средствами.

Сбор «Арфазетин» имеет следующий состав:

- побегов черники – 20%;
- створок плодов фасоли обыкновенной 20%;
- корня аралии маньчжурской (или корневища с корнями заманихи) 15%;
- плодов шиповника 15%;
- травы хвоща полевого 10%;

414 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

- травы зверобоя 10%;
- цветков ромашки аптечной 10%.

Сбор заваривают в домашних условиях, принимают внутрь за 30 мин до еды по 1/3 или 1/2 стакана 2–3 раза в день курсом в 20–30 дней. Через 10–15 дней курс повторяют. В течение года проводят 3–4 курса. Применение сбора позволяет снизить суточную дозу синтетических антидиабетических средств.

Взаимодействие препаратов гормонов белково-пептидной структуры с другими лекарственными средствами

Препараты гормонов	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Октреотид	Циклоспорин Циметидин	Замедление всасывания циклоспорина и циметидина
Даназол	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление действия антикоагулянтов непрямого действия
Адиуретин-СД	Индометацин	Усиление действия адиуретина
Тиамазол	Йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты	Ослабление действия тиамазола
Миакальцик	Препараты паратгормона	Ослабление эффекта взаимодействующих препаратов
Препараты инсулина	Препараты ГКС, глюкагон, препараты тиреоидных гормонов, тиазидовые диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты	Ослабление гипогликемического действия инсулина
	Неселективные β -адреноблокаторы, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, ингибиторы МАО	Усиление гипогликемического действия инсулина
Производные сульфонилмочевины	Препараты ГКС, препараты тиреоидных гормонов, тиазидовые диуретики, барбитураты, фенотиазины, симпатомиметики, глюкагон, препараты гестагенов, препараты эстрогенов	Ослабление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины
	Неселективные β -адреноблокаторы, бигуаниды, антикоагулянты непрямого действия, ингибиторы АПФ, НПВС, ингибиторы МАО	Усиление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Октреотид	Сандостатин	Ампулы по 1 мл раствора, содержащего по 50 мкг, 100 мкг или	При акромегалии по 50–100 мкг подкожно каждые 8–12 ч При кровотечении из варикозно-

Продолжение таблицы

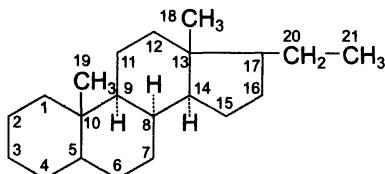
1	2	3	4
		500 мкг свободного пептида	расширенных вен пищевода 25–50 мкг/ч, внутривенно, в виде продолжительных инфузий в течение 5 дней
Даназол	Данол, Дановал, Данодиол	Капсулы по 100 мг и 200 мг	Применяют с 1-го дня менструального цикла курсом не более 6 мес. При эндометриозе начальная суточная доза 400 мг (в 4 приема), далее дозу корректируют в зависимости от течения процесса (либо снижают до 200 мг/сут, либо повышают до 800 мг/сут)
Экситоцин	Окситоцин	Ампулы по 1 мл (5 МЕ)	Внутримышечно или внутривенно по 1–3 МЕ, по гинекологическим показаниям – подкожно или внутривенно по 5–10 МЕ, при кесаревом сечении – по 5 МЕ в миометрий
Десмопрессин	Адиуретин СД	Ампулы по 1 мл (4 мкг); флаконы по 5 мл (100 мкг) – капли в нос	При несахарном диабете суточная доза колеблется от 3,5 мкг (1 капля) до 42 мкг (12 капель) в 1–3 приема. Лечение начинают с 1 капли, повышая дозу до установления нормального диуреза
Мелатонин	Мелаксен	Таблетки по 3 мг	По 1–2 таблетки за 30 мин до сна. При перемещении в западном направлении: принимают в течение 4 дней после прибытия. При перемещении в восточном направлении: прием начинают за 2 дня до поездки и продолжают в течение 4 дней после прибытия
Кальцитонин	Миакальцик	Ампулы по 1 мл (500 МЕ, 100 МЕ); дозированный назальный аэрозоль (1 доза – 50 МЕ, 100 МЕ или 200 МЕ)	При остеопорозе: 50–100 МЕ в сутки подкожно или внутримышечно (ежедневно или через день), 100–200 МЕ в сутки ингаляционно
Гиреоидин		Таблетки по 100 мг	0,05–0,2 г в сутки внутрь, в первой половине дня
Левотироксин Лиотиронин	Тиреотом	Каждая таблетка содержит левотироксина 40 мкг и лиотиронина 10 мкг	Начальная доза 0,5 или 1 таблетка внутрь. Дозу увеличивают каждые 2–4 нед, доводя до поддерживающей дозы 3–6 таблеток. Принимают натощак
Левотироксин Лиотиронин Калия йодид	Тиреокомб	Каждая таблетка содержит левотироксина 70 мкг, лиотиронина	При гипотиреозе 0,5–1,5 таблетки внутрь, натощак, с последующим увеличением дозы до 3,5

Окончание таблицы

1	2	3	4
		10 мкг, калия йодида 150 мкг	таблеток (детям 0,25–0,5 таблетки). При нетоксическом зобе 1–3 таблетки внутрь (детям 0,5–2 таблетки)
Тиамазол	Мерказолил	Таблетки по 0,005 г	40–60 мг в сутки, внутрь (однократно или за 4 приема) в течение 2–3,5 нед. Постепенно (в течение 3–8 нед) дозу снижают до поддерживающей – 5–10 мг в сутки
Инсулин		Флаконы по 5 и 10 мл раствора (40 или 100 МЕ в 1 мл); флаконы по 5 и 10 мл суспензии (40 или 100 МЕ в 1 мл); картриджи для шприц-ручки по 1,5 или 3 мл	Растворимые инсулины вводят внутримышечно, подкожно, внутривенно. Суспензии – подкожно. Начальная доза 0,25–0,5 МЕ на 1 кг массы тела. Далее доза подбирается строго индивидуально с учетом уровня гипергликемии. Инсулинотерапия проводится под постоянным контролем уровня глюкозы в плазме крови
Толбутамид	Бутамид	Таблетки по 0,25 и 0,5 г	1–2 г в сутки внутрь (однократно или в несколько приемов), максимальная суточная доза 3 г
Хлорпропамид	Диабенезе	Таблетки по 0,1 и 0,25 г	0,125 г внутрь, однократно в сутки. В дальнейшем дозу увеличивают до 0,25–0,5 г в сутки. На время лечения следует воздерживаться от приема алкогольных напитков
Глибенкламид	Манинил, Гилемал, Глюкобене, Даонил	Таблетки по 0,005 г	Начальная доза 0,0025–0,005–0,01 г в сутки. После нормализации уровня глюкозы устанавливают поддерживающую дозу 0,005–0,01 г
Метформин	Глюкофаг, Глиформин, Сиофор	Таблетки по 0,25 г	Начальная доза 0,025–0,5 г внутрь (после еды) один раз в сутки. В дальнейшем дозу увеличивают до 0,5–0,75 г 2–3 раза в сутки
Акарбоза	Глюкобай	Таблетки по 0,05 и 0,1 г	Принимают внутрь, во время еды 3 раза в сутки, начиная с дозы 50 мг в один прием. В дальнейшем дозу можно увеличить до 100 мг (иногда 200 мг) на один прием. Во время лечения следует исключить из рациона продукты и напитки, содержащие углеводы (во избежание метеоризма и поноса)

31.2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

К гормонам стероидной структуры относятся гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), женские и мужские половые гормоны. Все они являются физиологически активными производными циклопентанпергидрофенантрена. Предшественником всех стероидных гормонов в организме человека является прегненолон, который синтезируется из холестерина.



Структура стероидных гормонов

Стероидные гормоны действуют на внутриклеточные рецепторы, которые находятся в цитоплазме клеток-мишеней. Общая модель взаимодействия стероидных гормонов с рецепторами складывается из нескольких этапов.

Комплекс стероидного гормона с рецептором транспортируется в ядро клетки. В ядре происходит взаимодействие этого комплекса с эффекторными элементами на акцепторных участках хроматина (генами).

Результатом взаимодействия является стимуляция или ингибирование экспрессии генов, что приводит к изменению синтеза мРНК и белков.

31.2.1. Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетических заменителей и антагонистов

Надпочечники – парный орган, находящийся на верхнем полюсе каждой почки, состоящий из наружного вещества (коры) и внутреннего мозгового вещества, выделяющего адреналин и норадреналин. Кора надпочечников состоит из трех зон – внешней клубочковой, пучковой и сетчатой, которые выделяют в кровеносное русло большое число (более 50) стероидов, называемых кортикостероидами.

Некоторые кортикостероиды имеют малую биологическую активность и функционируют в основном как предшественники.

Другие кортикостероиды, являющиеся истинными гормонами, составляют 80% всех образующихся кортикостероидов и жизненно необходимы для человека, обеспечивая гуморальную регуляцию адаптации к изменяющимся условиям внешней среды и являясь важными неспецифическими факторами защиты организма от стресса.

Острая недостаточность коры надпочечников сопровождается снижением артериального давления и температуры тела, нарушением всех видов обмена веществ и может привести к смерти через несколько часов. Хроническая недостаточность коры надпочечников (аддисонова болезнь) проявляется снижением массы тела, потемнением кожи и слизистых оболочек, болями в животе.

Наиболее активными естественными глюкокортикоидами являются гидрокортизон (кортизол) и кортизон.

В 1948 г. кортикостероиды впервые были выделены из коркового вещества надпочечников швейцарским химиком Тадеушем Рейхштейном и американским биохимиком Эдвардом Кендэллом. В сентябре 1948 г. американский врач Филип Хенч

418 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

впервые ввел кортизон больному ревматоидным артритом, который после шести лет, проведенных неподвижно из-за сильных болей в суставах, начал самостоятельно вставать и ходить.

По преимущественному влиянию на обмен веществ основные кортикостероиды делятся на 2 группы: глюкокортикоиды (глюкокортикоиды), синтезируемые в сетчатой и пучковой зонах, и минералокортикоиды (минералокортикоиды), синтезируемые в клубочковой зоне и в большей степени по сравнению с глюкокортикоидами влияющие на минеральный обмен (табл. 31.2).

Таблица 31.2. Метаболические эффекты кортикостероидов

Эффект	Следствие эффекта при длительном приеме больших доз
Глюкокортикоидные эффекты	
Снижение уровня кортикотропина (АКТГ)	Угнетение функции и атрофия коры надпочечников
Снижение захвата глюкозы тканями	Развитие стероидного сахарного диабета
Повышение глюконеогенеза	
Повышение уровня глюкозы в крови	
Повышение катаболизма белка	Мышечное истощение, истончение кожи
Снижение синтеза белков (антител)	Повышение восприимчивости к инфекциям
Повышение катаболизма костной ткани	Задержка роста костей (у детей) и остеопороз
Повышение секреции HCl и пепсина	Изъязвление слизистой оболочки желудка и пищевода
Перераспределение жира с верхних и нижних конечностей на туловище и лицо	Округление и покраснение лица (лунообразное лицо). Появление багровых полос растяжения кожи (стрии)
Возбуждение ЦНС	Стероидные психозы (от эйфории до депрессии)
Минералокортикоидные эффекты	
Повышение реабсорбции Na^+	Задержка в организме натрия и воды. Гипокалиемия.
Повышение экскреции K^+ и H^+	Артериальная гипертензия. Мышечная слабость

a) Препараты глюкокортикоидов

Аналоги естественных гормонов

Гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат, Кортеф)

Синтетические производные гидрокортизона

Преднизолон (Преднизолона ацетат, Преднизолона гемисукцинат), преднизон (Апо-преднизон), метилпреднизолон (Депо-медрол, Медрол, Метипред, Солу-медрол, Урбазон)

Фторированные синтетические производные глюкокортикоидов

Дексаметазон (Дексазон), триамцинолон (Полкортолон, Кенакорт)

Глюкокортикоиды для местного применения

Бетаметазон (Целестодерм В, Целестон), дифлукортолона валерат, клобетазон (Дермовейт), метилпреднизолона ацепонат (Адвантан),

мометазон (Элоком), флуоцинолона ацетонид (Синафлан, Флуцинар), флуокортолон (Ультралан), флуметазона пивалат (Локакортен, Лоринден)

Глюкокортикоиды для ингаляционного применения

Беклометазон (Бекломет, Бекотид), будесонид (Апулейн, Пульмикорт), флунизолид (Ингакорт), флутиказона пропионат (Фликсоназе, Фликсотид)

В медицине используют 3 вида глюкокортикоидной терапии – заместительная (восполнение недостатка глюкокортикоидов в организме), супрессивная (подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и АКТГ) и наиболее часто применяемая – патогенетическая (использование внemetаболических фармакотерапевтических эффектов глюкокортикоидов).

Главные внemetаболические эффекты глюкокортикоидов, являющиеся основой их медицинского применения – противовоспалительный, иммуносупрессивный, противоаллергический и противошоковый. Также глюкокортикоиды применяются в комплексной терапии лейкозов (см. гл. 42).

Механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов обусловлен несколькими факторами.

Глюкокортикоиды индуцируют синтез липокортина, который подавляет активность фосфолипазы A_2 . Подавление гидролиза фосфолипазой A_2 мембранных фосфолипидов поврежденных тканей препятствует образованию арахидоновой кислоты. При нарушении образования арахидоновой кислоты выключается ее дальнейший метаболизм как по циклооксигеназному пути – с выключением синтеза простагландинов (см. «Нестероидные противовоспалительные средства» в гл. 33), так и по липоксигеназному пути – с выключением синтеза лейкотриенов. Этот эффект развивается наиболее быстро, при этом преимущественно подавляется развитие внешних признаков (симптомов) воспалительной реакции (боль, повышение температуры, отек и покраснение тканей в области воспаления). Противовоспалительное действие глюкокортикоидов потенцируется их способностью тормозить экспрессию гена циклооксигеназы 2-го типа, что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления, в том числе провоспалительных простагландинов E_2 и I_2 .

Глюкокортикоиды тормозят экспрессию молекул межклеточной адгезии в эндотелии кровеносных сосудов, что нарушает проникновение нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления. После введения глюкокортикоидов повышается концентрация нейтрофилов в крови (за счет их поступления из костного мозга и за счет ограничения миграции из кровеносных сосудов), что приводит к снижению количества этих клеток в месте воспаления. Количество циркулирующих в крови лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов снижается за счет их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань. При этом подавляются функции лейкоцитов, и особенно тканевых макрофагов, что ограничивает их способность реагировать на антигены, митогены, микроорганизмы и вырабатывать кинины и пирогенные факторы. Эти изменения проявляются в максимальной степени через 6 ч и исчезают через 24–36 ч.

Глюкокортикоиды тормозят транскрипцию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 6, 8, фактора некроза опухоли и др.), тормозят транскрипцию и усиливают деградацию генов рецепторов к интерлейкинам -1 и -2, тормозят транскрипцию генов металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы и др.), участвующих в повышении проницаемости сосудистой стенки, а также в процессах рубцевания и деструкции хрящевой ткани при заболеваниях суставов.

Механизмы иммуносупрессивного и противоаллергического действия глюкокортикоидов (см. разд. 35.1 и 35.3) основаны на метаболических эффектах (торможение синтеза белков, в том числе антител) и на уже описанных выше эффектах.

Глюкокортикоиды оказывают противошоковое действие. Механизм противошокового действия глюкокортикоидов связан с уменьшением синтеза фактора активации тромбоцитов (медиатора шока), а также с уменьшением экстренейронального захвата и повышением прессорного действия катехоламинов.

Фармакокинетика глюкокортикоидов при различных путях введения определяется особенностями их химического строения. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы и при парентеральном введении оказывают быстрый и кратковременный эффект. Ацетаты и ацетониды не растворимы в воде, они вводятся в форме суспензии и оказывают пролонгированный эффект. Для галогенированных (фторированных) глюкокортикоидов характерна высокая противовоспалительная и низкая минералокортикоидная активность. Увеличение числа атомов фтора в молекуле глюкокортикоидов приводит к снижению всасывания препарата через неповрежденную кожу.

Наиболее целесообразно введение всей суточной дозы глюкокортикоидов в 8 ч утра. Именно в это время наблюдается наибольшая активность пучковой зоны коры надпочечников и при приеме всей суточной дозы глюкокортикоидов в это время вероятность угнетения коры надпочечников наименьшая. Если такой метод не обеспечивает противовоспалительного эффекта, то 2/3 дозы назначают в 8 ч утра, а 1/3 дозы – в 10–12 ч, таким образом вся суточная доза принимается в первой половине дня. При тяжелых состояниях возникает необходимость трех- и даже четырехкратного приема препарата в течение суток (утром, 2 раза днем и на ночь, при этом большая часть дозы принимается утром). При необходимости длительного введения больших доз глюкокортикоидов часто прибегают к другой схеме – назначают через день удвоенную поддерживающую дозу препарата. Это позволяет уменьшить вероятность подавления функции и атрофии коры надпочечников, так как в свободный от приема препарата день происходит повышенный выброс кортикотропина гипофизом, что стимулирует пучковую зону коры надпочечников.

Применение глюкокортикоидов, как правило, используется при неэффективности других методов лечения и сопровождается многочисленными побочными эффектами.

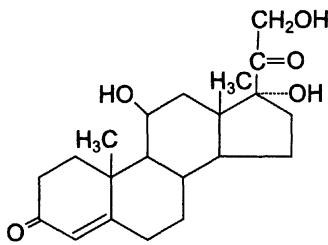
Локальные осложнения длительного применения – местная атрофия и снижение защитных свойств кожи и слизистых оболочек, нарушения пигментации и роста волос. Для профилактики развития вторичной кожной инфекции глюкокортикоиды обычно комбинируют с антимикробными средствами.

Глюкокортикоиды по принципу обратной связи угнетают гипotalamo-гипофизарно-надпочечниковую систему, уменьшают выработку АКТГ. При резкой отмене глюкокортикоидов возможна острая недостаточность коры надпочечников.

Длительный прием глюкокортикоидов сопровождается развитием синдрома Иценко–Кушинга. Для этого синдрома характерно изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тромбозы, остеопороз, обменные нарушения – стероидный диабет, угнетение синтеза и повышение распада белков, гипокалиемия, задержка натрия с отеками и гипертензией.

Внешние проявления осложнений (в результате длительного приема глюкокортикоидов) – багрово-красное лунообразное лицо, перераспределение жира (избыточное накопление жира на груди, животе, спине и уменьшение отложения жира в конечностях).

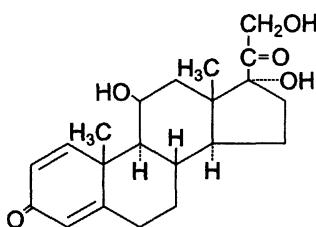
Гидрокортизон является аналогом гормона кортизола. Выпускается в форме крема, мази, раствора или суспензии для инъекций (25 или 100 мг в ампуле). Применяется при острой надпочечниковой недостаточности (внутривенно по 100 мг каждые 6–8 ч), анафилактическом шоке, воспалительных заболеваниях суставов. Противопоказан при системных инфекциях, при склонности к тромбозам и при острой почечной недостаточности.



Гидрокортизон

Синтетические производные кортизола (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) используются преимущественно для оказания системного противовоспалительного, иммуносупрессивного и противошокового действия.

Преднизолон – широко применяемый глюкокортикоид средней продолжительности действия, хорошо проникающий через кожу и слизистые оболочки. Превосходит гидрокортизон по глюкокортикоидной активности, оказывает выраженное системное, преимущественно катаболическое, дозозависимое влияние на все виды обмена веществ в лимфоидной, жировой, соединительной ткани, мышцах и коже; по сравнению с гидрокортизоном оказывает менее выраженное минералокортикоидное действие.



Преднизолон

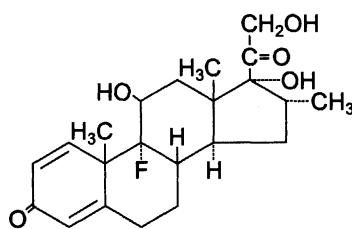
Метилпреднизолон обладает большей, по сравнению с преднизолоном, способностью накапливаться в воспаленных тканях, чем в нормальных. В отличие от преднизолона, метилпреднизолон в меньшей степени вызывает атрофию кожи, мышц, остеопороз костей, поэтому он больше подходит для длительного приема.

Метилпреднизолон может применяться для так называемой «пульс-терапии» глюкокортикостероидами при тяжелых, быстро прогрессирующих воспалительных заболеваниях. Пульс-терапия заключается во внутривенном введении очень больших доз (не менее 1 г) метилпреднизолона в течение короткого времени (30–60 мин) 1 раз в день не более 3 сут. Побочные эффекты пульс-терапии метилпреднизолоном: гиперемия лица, изменение вкусовых ощущений, боли в мышцах и суставах, артериальная гипертензия, гипергликемия.

Наиболее мощным (за счет большего сродства к глюкокортикоидным рецепторам) противовоспалительным действием, с наименьшим влиянием на минеральный обмен обладают фторированные производные кортизола (дексаметазон, триамцинолон).

422 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Дексаметазон – фторированное производное преднизолона длительного системного действия. Благодаря наличию атома фтора, дексаметазон в 10 раз превосходит преднизолон по противовоспалительной активности, мало влияет на минеральный обмен. Дексаметазон (и триамцинолон) в большей степени, по сравнению с преднизолоном, активирует катаболические процессы, поэтому препарат рекомендуется применять кратковременно, только при обострении заболевания и непереносимости преднизолона.



Дексаметазон

Противопоказания к назначению дексаметазона отсутствуют, если он применяется для контроля острых состояний (по жизненным показаниям). Относительные противопоказания (после врачебной оценки соотношения пользы и риска) – туберкулез, вирусные инфекции кожи и глаз, системные грибковые инфекции, сахарный диабет, гипертония, остеопороз, психозы, глаукома в анамнезе, вакцинация животными вакцинами.

Побочные эффекты дексаметазона при длительном применении: повышение восприимчивости к инфекциям, синдром Кушинга, задержка воды и натрия (обострение гипертонии), потеря калия, увеличение хрупкости костей, снижение способности поврежденной кожи к ранозаживлению, повышение аппетита, увеличение массы тела, задержка роста у детей. Эти побочные реакции проявляются с возрастающей частотой при приеме более 1 года в суточных дозах более 0,5–1 мг у взрослых.

Бетаметазон – синтетический фторсодержащий глюокортикоид длительного действия для местного применения. Выпускается в виде мазей и кремов под названием Акридерм, Белодерм, Целестодерм В и др. Фторированные производные плохо всасываются из мазевых форм через кожу и слизистые оболочки, оказываются в основном местный эффект, при их назначении снижается риск развития побочных эффектов.

Развитие побочных системных эффектов при применении таких препаратов возможно при нанесении их более чем на 4 нед на площади, превышающей 10% поверхности тела. Основные показания к назначению – заболевания кожи и слизистых оболочек (дерматозы, дерматиты, кожные поражения при системных заболеваниях, аллергические и зудящие сыпи и др.).

Беклометазон – глюокортикоид, практически не оказывающий системного действия, применяющийся в виде аэрозольных ингаляций при стероидзависимой (наиболее тяжелой) форме бронхиальной астмы и вазомоторных ринитах (интраназально). Противопоказан в I триместре беременности, при наличии активного туберкулеза легких. Побочные эффекты – охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель, чихание, парадоксальный бронхоспазм (купируется внутривенным введением теофиллина), кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. Подробнее о препаратах глюокортикоидов для ингаляционного применения см. разд. 17.4.

б) Препараты минералокортикоидов

Дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА)

Флудрокортизон (Кортинефф)

Основными минералокортикоидами являются альдостерон и его предшественник дезоксикортикостерон. Секреция этих гормонов регулируется АКТГ. В норме у людей, потребляющих среднее количество соли, секретируется 100–200 мкг альдостерона ($t_{1/2}$ 15–20 мин) и 200 мкг дезоксикортикостерона ($t_{1/2}$ 70 мин) в сутки.

В крови альдостерон связывается с белками плазмы крови, примерно 70% выводится с мочой в виде конъюгата тетрагидроальдостерона, 30% экскретируется в свободном виде или в виде 3-оксоглюкуронида.

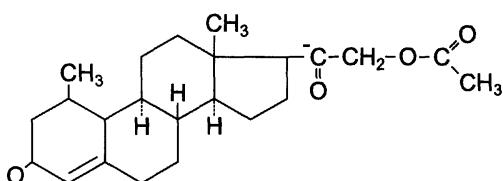
Механизм действия минералокортикоидов обусловлен связыванием со специфическими минералокортикоидными рецепторами в цитоплазме клеток-мишений, в первую очередь в клетках конечной части дистальных почечных канальцев и собирательных трубок.

Минералокортикоиды усиливают реабсорбцию натрия в конечной части дистальных почечных канальцев и корковом отделе собирательных трубок, в потовых и слюнных железах, слизистой оболочке ЖКТ.

Заместительная терапия минералокортикоидами показана при острой и хронической недостаточности коры надпочечников.

В качестве натрийзадерживающих средств в медицинской практике наиболее часто используются синтетические кортикоиды дезоксикортикостерона ацетат и флудрокортизон.

Дезоксикортикостерона ацетат увеличивает синтез белка-переносчика натрия, усиливает реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона (дистальной части дистальных почечных канальцев, в собирательных трубках), в потовых и слюнных железах и слизистой оболочке кишечника, усиливает секрецию и выделение ионов калия.



Дезоксикортикостерона ацетат

Дезоксикортикостерона ацетат практически не влияет на углеводный обмен, пигментацию, эстрогенную и андрогенную активность.

Показания к назначению – острая и хроническая недостаточность коры надпочечников, общая мышечная слабость. Противопоказан при застойной сердечной недостаточности, гипертензии, атеросклерозе, заболеваниях печени и почек.

Флудрокортизон – сильнодействующий стероид с минералокортикоидными (в дозе 0,1 мг 2–7 раз в неделю) и глюкокортикоидными (в более высоких дозах) свойствами. Является наиболее широко применяемым минералокортикоидом. Применяется (совместно с гидрокортизоном) как натрийзадерживающее средство при острой надпочечниковой недостаточности.

в) Препараты антагонистов кортикоидов

Митотан (Хлодитан), аминоглутетимид (Мамомит, Ориметен), метирапон, спиронолактон (Альдактон, Верошпирон)

Антагонисты кортикоидов оказывают угнетающее действие на синтез гормонов коры надпочечников.

424 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

М и т о т а н , а м и н о г л у т е т и м и д – неселективные ингибиторы синтеза кортикоидов, блокирующие превращение холестерина в прогненолон и вызывающие снижение синтеза всех гормонально активных стероидов. Они применяются при гормонально активной опухоли надпочечников, для лечения синдрома Иценко–Кушинга. Аминоглутетимид применяется совместно с дексаметазоном для снижения или полной блокады продукции эстрогенов и андрогенов у больных с карциномой молочной железы. В дозе 1 г в день препарат хорошо переносится, более высокие дозы обычно вызывают сонливость.

М е т и р а п о н (в малых дозах) оказывает более селективное действие, угнетает синтез кортизола и кортикостерона, используется для диагностики и лечения синдрома Иценко–Кушинга.

С п и р о н о л а к т о н является селективным антагонистом альдостерона, используется в качестве диуретика (см. разд. 28.2).

31.2.2. Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

31.2.2.1. Препараты женских половых гормонов

Яичники выполняют гаметогенную функцию (выработку яйцеклеток), интегрированную с их гормональной активностью. У девочек весь период роста гонады находятся в состоянии покоя. В пубертатном периоде яичники начинают свой 30–40-летний период циклического функционирования (за исключением 9 мес каждой беременности и 1–2 лет лактационной amenореи), называемый *менструальным циклом*. Когда яичники перестают реагировать на секрецию гонадотропинов передней доли гипофиза, циклические кровотечения прекращаются – наступает менопауза.

Биологические эффекты женских половых гормонов складываются из общестимулирующего действия на развитие половой системы (активация синтеза белков) и вторичных половых признаков.

По биологическому действию женские половые гормоны делятся на две основные группы: эстрогены (C_{18}) и гестагены (C_{21}).

Главная физиологическая функция эстрогенов – обеспечение нормального полового созревания женщины и зачатия. Под влиянием эстрогенов происходит развитие первичных и вторичных половых признаков, формируется либидо. Органы-мишени эстрогенов – матка, яичники, молочные железы. Под влиянием эстрогенов матка увеличивается в размерах, увеличиваются железы слизистой матки, значительно усиливается кровоснабжение, изменяется характер шеечной слизи.

Главная физиологическая функция гестагенов – обеспечение сохранения наступившей беременности. Под их влиянием подавляется овуляция, развивается секреторный аппарат молочных желез.

При нормальном менструальном цикле, когда продукция эстрогенов правильно координируется с продукцией прогестерона, происходят регулярные кровотечения и отторжение эпителия эндометрия.

В медицинской практике применяются как эстрогенные, так и гестагенные препараты, а также препараты антагонистов этих гормонов.

а) ЭСТРОГЕННЫЕ И АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В течение первой части менструального цикла (в фолликулярную fazу) эстрогены продуцируются в фолликулах яичников оболочковыми клетками. Во время беременности эстрогены синтезируются в плаценте.

Основными эстрогенами, вырабатываемыми в женском организме, являются эстрадиол (синтезируется яичниками), а также менее активные гормоны – эстрон и эстриол, которые синтезируются в печени из эстрадиола или в периферических тканях из мужских половых гормонов и имеют низкое сродство к эстрогеновым рецепторам.

При попадании в кровь эстрадиол связывается с α_2 -глобулином и в меньшей степени – с альбуминами. Биологически активной является только несвязанная фракция гормона. В печени и в других тканях эстрадиол связывается с серной и глюкуроновой кислотами и превращается в эстрон и эстриол. Эстрогены в основном экскретируются с желчью и реабсорбируются из кишечника, поэтому при приеме эстрогенов внутрь в результате кишечно-печеночной циркуляции печеночные эффекты преобладают над периферическими. В этой связи предпочтительнее парентеральные пути введения: вагинальный, трансдермальный или инъекционный. Небольшие количества эстрогенов выделяются почками в гидрофильной форме или через грудное молоко кормящих матерей.

Из плазмы крови эстрогены проникают в клетку-мишень путем диффузии и затем транспортируются в ядро. Рецептор-лигандный комплекс формирует в ядре клетки гомодимер, который связывается с эстроген-эффекторными элементами хроматина и взаимодействует с регуляторными тканеспецифическими белками (передающими факторами), что приводит к активации транскрипции и регулирует образование специфической мРНК.

Обеспечивая нормальное половое созревание женщины, эстрогены стимулируют развитие влагалища, матки и маточных труб, а также вторичных половых признаков. Эстрогены активируют развитие стромы и протоков молочных желез, ответственные за фазу ускоренного роста и закрытие эпифизов длинных костей, которые происходят в пубертатном периоде, влияют на рост подмышечных и лобковых волос и изменяют распределение жира на теле, что создает женский тип телосложения.

Эстрогены оказывают важные метаболические эффекты. Они обеспечивают поддержание нормальной структуры кожи и кровеносных сосудов у женщин. Эстрогены подавляют резорбцию костей, оказывая на них действие, противоположное эффекту паратиреоидного гормона. Наряду со стимуляцией синтеза ферментов и факторов роста, эстрогены оказывают влияние на продукцию и активность многих других белков организма. Особенно важны метаболические изменения в печени, приводящие к уменьшению концентрации таких белков, как транскортин, тироксинглобулин, глобулин, связывающий половые гормоны, трансферрин, фибриноген и др. Это приводит к повышению концентрации циркулирующих в крови тироксина, тестостерона, железа, меди и других веществ.

Эстрогены повышают свертываемость крови, увеличивая содержание в плазме факторов II, VII, IX, X, плазминогена и снижая адгезию тромбоцитов и содержание антитромбина III.

Антиатерогенное действие эстрогенов заключается в повышении содержания липопротеинов высокой плотности и снижении уровня липопротеинов низкой плотности.

Эстрогены широко используются в качестве средств заместительной терапии у больных с дефицитом этих гормонов в результате первичной недостаточности яичников, кастрации или у женщин в постменопаузный период.

Лечение первичного гипогонадизма начинается с 11–13 лет для стимуляции развития вторичных половых признаков и менструаций, оптимального роста и предотвращения психологических последствий нарушения полового развития.

426 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Терапия начинается с низких доз эстрогенов (0,3 мг конъюгированных эстрогенов или 5–10 мкг этинилэстрадиола), которые назначают с 1-го по 21-й день каждого календарного месяца. После завершения роста организма постоянная терапия состоит из назначения эстрогенов и гестагенов.

Побочные эффекты эстрогенов – тошнота, рвота, огрубление молочных желез, гиперпигментация. Прием эстрогенов увеличивает риск бесплодия, внематочной беременности и преждевременных родов.

Абсолютные противопоказания к приему эстрогенов: тромбозы и эмболии, церебральная ишемия, печеночная недостаточность, кровотечения из половых путей невыясненного генеза, сахарный диабет, гормонзависимые опухоли и др. Относительные противопоказания (факторы риска) к приему эстрогенов: курение, артериальная гипертензия, возраст более 35 лет, ожирение выше II степени, лактация. Наличие двух и более относительных противопоказаний является абсолютным противопоказанием к назначению эстрогенов.

a) Эстрогенные препараты:

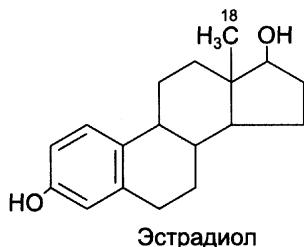
Эстрогенные препараты стероидной структуры:

эстрадиол (Эстрадиола дипропионат, Дерместирил), эстрадиола валериат (Прогинова), эстриол (Овестин), эстрон (Цикловен форте, Эсцин), этинилэстрадиол (Микрофоллин форте), конъюгированные эстрогены (Гормоплекс, Премарин).

Эстрогенные препараты нестериоидной структуры:

гексэстрол (Синэстрол), диэтилстильбэстрол (Димэстрол).

Эстрадиол-17-бета идентичен эндогенному эстрадиолу, вырабатываемому яичниками. Показания к назначению – заместительная терапия относительной и абсолютной эстрогенной недостаточности, климактерический синдром (постепенное устранение гормональной эстрогенной недостаточности), постменопаузный остеопороз, нежелательная лактация, угри. В больших дозах эстрогены тормозят развитие гормонзависимых опухолей у мужчин.



Эстрадиол

Лечение эстрадиолом женщин с удаленной маткой или женщин в постменопаузном периоде можно начинать в любой день. При сохраненном менструальном цикле прием первой таблетки начинают с 5-го дня менструального цикла. Длительная терапия эстрадиолом повышает риск развития рака эндометрия при сохраненной матке (риск зависит как от продолжительности, так и от дозы препарата). Для защитного действия используют дополнительный 10-дневный прием гестагенов в течение каждого цикла.

Побочные эффекты: у женщин – повышение свертывания крови, тошнота, рвота, отеки, головокружение, нарушения функции печени, гиперпролиферация эндометрия и кровотечения, бели и др.; у мужчин – феминизация.

Этинилэстрадиол используется для заместительной гормональной терапии (аменорея, олигоменорея, дисменорея, климактерический синдром, угри) и в качестве средства подавляющей терапии (прекращение лактации, рак предста-

тельной железы). Противопоказания: эстрогензависимые злокачественные новообразования эндометрия и шейки матки, рак молочной железы (в том числе у мужчин), тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения и функции печени. Побочные эффекты: головная боль, тошнота, рвота, нарушение кальциевого обмена, отеки, гипоплазия костного мозга.

Гексестрол – синтетический эстроген нестериоидной структуры. Применяется при гипофункции яичников, бесплодии, климактерических расстройствах, раке молочной железы. У мужчин применяется при аденоме и раке предстательной железы. Выпускается в виде масляного раствора для ежедневных внутримышечных инъекций, содержащего в 1 мл персикового или оливкового масла 20 мг гексестрола. Противопоказан при заболеваниях печени, почек, беременности. Побочные эффекты: тошнота, нарушения функции печени, гиперпролиферация эндометрия, метrorрагия, у мужчин – феминизация.

б) Антиэстрогенные препараты

Кломифен (Кломифена цитрат, Клостилибигит), **тамоксифен** (Тамифен, Тамоксен)

Антиэстрогенные средства в малых дозах усиливают секрецию гонадотропных гормонов (пролактина, ФСГ и ЛГ), стимулируют овуляцию. При низком содержании в организме эндогенных эстрогенов оказывают умеренный эстрогенный эффект, при высоком уровне – антиэстрогенный.

Применяются при бесплодии (мужском и женском), раке молочной железы, запущенных формах рака матки, для диагностики нарушений гонадотропной функции гипофиза. Противопоказаны при беременности, лактации.

Кломифен – антиэстрогенный препарат, частичный агонист эстрогеновых рецепторов со слабой гормональной активностью, конкурентно вытесняет эстрогены из связи с эстрогеновыми рецепторами в гипофизе, гипоталамусе и яичниках. Может использоваться в качестве средства, вызывающего овуляцию.

Тамоксифен – нестериоидный антиэстроген, конкурентно блокирующий эстрогеновые рецепторы в периферических тканях. Широко применяется для паллиативного лечения поздних стадий рака молочных желез у женщин в постменопаузном периоде. У 25% пациентов наблюдаются чувство жара, тошнота и рвота.

б) ГЕСТАГЕННЫЕ И АНТИГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

а) Гестагены (прогестины) и их аналоги

Гестагены первого поколения

Прогестерон

Гестагены второго поколения

Аллилэстренол (Туринал), гидроксипрогестерон (Оксипрогестерона капронат), левоноргестрел, норэтистерон (Норколут, Примолют-нор), этистерон (Прегнин)

Гестагены третьего поколения

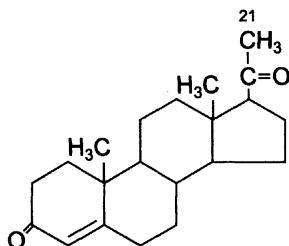
Гестоден, норгестимат, дезогестрел

Прогестерон является основным гестагеном у человека. Он вырабатывается желтым телом яичников и корой надпочечников преимущественно во II (лютеиновую) фазу менструального цикла, после разрыва фолликула и выхода из него яйцеклетки в маточную трубу и матку (**овуляция**). Во время беременности прогестерон синтезируется и выделяется плацентой.

Обязательным условием специфического действия прогестерона является предварительное воздействие эстрогенов на ткани-мишени в I фазу менструального цикла.

428 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Прогестерон быстро всасывается при любом пути введения. Период его полужизни из плазмы составляет 5 мин, при этом небольшое количество гормона депонируется в жировой ткани.



Прогестерон

Прогестерон практически полностью метаболизируется во время первого прохождения через печень и по этой причине практически неэффективен при приеме внутрь.

В печени прогестерон метаболизируется до pregnандиола и в виде его глюкуронида экскретируется почками.

Прогестерон проникает в клетку и связывается с прогестероновыми рецепторами, распределенными в цитоплазме. Комплекс прогестерон–рецептор образует димер до того, как связывается с ДНК. Однако в отличие от эстрогеновых рецепторов он может образовывать как гетеро-, так и гомодимеры. Комплекс гормон–рецептор связывается с эффекторным элементом, активируя транскрипцию генов. Органы-мишени прогестерона – матка, плацента и молочные железы. Прогестерон блокирует гонадотропную функцию аденогипофиза, подавляя рост фолликулов в яичнике. Матка при воздействии прогестерона расслабляется. Это объясняется тем, что под влиянием прогестерона снижается внутриклеточная концентрация ионов кальция, необходимых для сокращения миометрия. Слизистая оболочка матки под влиянием прогестерона подвергается секреторной трансформации. Количество ороговевших клеток в слизистой оболочке влагалища снижается. Прогестерон отвечает за развитие альвеол и долек секреторного аппарата молочных желез.

Прогестерон практически не влияет на метabolизм белков. Он стимулирует активность липопротеинлипазы и, по-видимому, способствует депонированию жиров. Более выражено влияние прогестерона на метаболизм углеводов. Прогестерон увеличивает базальный уровень инсулина и инсулиновый ответ на колебания содержания глюкозы в крови, способствует депонированию глюкозы в печени.

Прогестерон применяется для сохранения беременности при угрозе преждевременных родов, недоношенной беременности, нарушениях менструального цикла, гормон-зависимых опухолях.

Гидроксипрогестерон, левоноргестрел, норэтистерон, этистерон, аллилэстренол – синтетические производные прогестерона, обладающие андрогенной активностью, не разрушающиеся при первом прохождении через печень и поэтому активные при приеме внутрь (гестагены второго поколения).

Гестоден, норгестимат, дезогестрел эффективны при приеме внутрь, обладают минимальной андрогенной активностью (гестагены третьего поколения), используются в качестве компонентов пероральных контрацептивов.

Побочные эффекты гестагенов – повышение артериального давления, отеки, бессонница, сонливость, раздражительность, депрессия, тошнота, головные боли,

нагрубание молочных желез, оволосение или облысение, аллергические реакции, болезненность в месте введения препарата.

Абсолютные противопоказания к приему гестагенов: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гормонзависимые опухоли.

Относительные противопоказания к приему гестагенов: курение, ожирение, возраст более 35 лет, церебральная ишемия и депрессивный синдром. Наличие двух и более относительных противопоказаний является абсолютным противопоказанием.

б) Антигестагенные препараты

Мифепристон (RU 486) является 19-норстероидом, который блокирует прогестероновые рецепторы и устраниет действие прогестерона.

Мифепристон вызывает прерывание беременности на ранних сроках. Действие мифепристона на ранних сроках беременности при его назначении в фазе развития желтого тела связано с тем, что он проявляет лютеолитические свойства. Это приводит к нарушению развития и имплантации к маточной стенке оплодотворенной яйцеклетки.

Мифепристон имеет большой период полузелиминации и удлиняет фолликулярную фазу последующего цикла, что затрудняет его длительное использование в качестве антагониста прогестерона.

Основным осложнением применения мифепристона могут стать сильное кровотечение, требующее врачебной помощи (в 5% случаев).

в) ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ (КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ) СРЕДСТВА

Гормональные контрацептивы – высокоэффективные средства для предупреждения беременности. К гормональным контрацептивам относятся пероральные (принимаемые внутрь), инъекционные и имплантационные (пролонгированные) контрацептивы, а также гормональные компоненты в составе механических и внутриматочных контрацептивов.

Пероральные гормональные контрацептивы могут содержать только гестагены (гестагенные контрацептивы) или комбинацию гестагенов с эстрогенами (комбинированные контрацептивы).

Основной механизм действия любого гормонального контрацептива – подавление овуляции за счет угнетения экзогенными гестагенами выработки лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза (по механизму «короткой отрицательной обратной связи») в лютеиновую фазу (с 14-го по 28-й день) менструального цикла. Кроме того, гестагены увеличивают вязкость цервикальной слизи, что затрудняет продвижение сперматозоидов по цервикальному каналу, а в случае состоявшегося оплодотворения препятствуют процессу имплантации.

Для повышения эффективности контрацепции в состав гормональных контрацептивов, помимо гестагенов, вводят эстрогены. В зависимости от дозы эстрогена, входящего в состав комбинированного средства, контрацептивы классифицируют на:

1. Высокодозированные (0,035 мг и более эстрогена в 1 таблетке).
2. Низкодозированные (более 0,02 мг до 0,035 мг).
3. Микродозированные (0,02 мг и менее).

Комбинированные пероральные контрацептивы делятся на монофазные (одни и те же дозы эстрогенов и гестагенов весь цикл, наиболее высокая контрацептивная активность, но наименьшая «физиологичность»), двухфазные (два варианта соотношений доз, требуется соблюдение очередности приема по дням цикла) и трехфазные (самые «физиологичные», поскольку наиболее точно имитируют

430 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

изменение гормонального фона во время менструального цикла, но менее эффективные по сравнению с монофазными, таблетки трех цветов в упаковке расположены по дням приема).

а) Комбинированные эстроген-гестагенные пероральные контрацептивы

Однофазные:

Содержащие высокие дозы эстрогенов:

Нон-овлон (норэтистерона ацетат 1 мг + этинилэстрадиол 0,05 мг),
Овидон (левоноргестрел 0,25 мг + этинилэстрадиол 0,05 мг), Силест
(норгестимат 0,25 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг);

Содержащие низкие дозы эстрогенов:

Марвелон (дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг),
Минизистон (левоноргестрел 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг),
Ригевидон (левоноргестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг);

Микродозированные

Логест (гестоден 0,075 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг),
Мерсилон (дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,02 мг);

Двухфазные (увеличение дозы гестагенов в последние 10–12 дней цикла):

Антеовин (левоноргестрел 0,05 и 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,05 мг)

Трехфазные: (двухступенчатое увеличение дозы гестагенов):

Три-регол (левоноргестрел 0,05, 0,075 и 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,03
и 0,04 мг),

Тризистон (левоноргестрел 0,075 и 0,125 мг + этинилэстрадиол 0,03 и 0,04 мг)

Показания к контрацепции комбинированными пероральными контрацептивами – регулярная половая жизнь у женщин с регулярным менструальным циклом до беременности или рожавшим женщинам в репродуктивном возрасте.

Помимо предупреждения беременности, гормональные контрацептивы могут применяться при дисменорее, функциональных нарушениях менструального цикла, функциональном бесплодии, гипоплазии матки, при климактерических расстройствах у женщин, выраженным предменструальном синдроме.

Некоторые комбинированные эстроген-гестагенные препараты (особенно содержащие гестагены III поколения) обладают антиандrogenным действием, определяющимся дозой эстрогенов (чем больше доза, тем выше эффект), дозой гестагена (чем меньше доза, тем выше эффект) и степенью сродства гестагена к рецепторам андрогенов (чем меньше сродство, тем выше эффект). Антиандrogenный эффект позволяет использовать эти средства для лечения акне (угрей) и себореи (перхоти).

Комбинированные препараты могут содержать 21 или 28 таблеток в упаковке.

Препараты, содержащие 21 таблетку в упаковке, принимаются, начиная с 5-го дня после начала менструации, или в любое время при аменорее по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня, далее – 7-дневный перерыв.

Препараты, содержащие 28 таблеток в упаковке, принимаются с 5-го дня после начала менструации, или в любое время при аменорее по 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней.

Если женщина пропустила очередной прием таблетки не более, чем на 12 ч, то надо принять эту таблетку сразу же, а последующие таблетки принимать как обычно. Дополнительных мер контрацепции при этом не требуется. Если женщина пропустила прием таблетки более, чем на 12 ч, необходимы дополнительные меры контрацепции. «Опасны» для пропуска самые первые и еще более последние таблетки в упаковке (с 14-й по 21-й). Если в упаковке осталось менее 7 таблеток для

21-дневной схемы или менее 14 таблеток для 28-дневной и женщина забыла принять одну из них, надо начать следующую упаковку без 7-дневного перерыва или после 21-й таблетки при 28-дневной схеме. В этом случае менструальноподобная реакция может не начаться, или она будет слабо выражена.

Побочные эффекты гормональной контрацепции определяются побочными эффектами входящих в их состав эстрогенов и гестагенов и проявляются примерно у 30% женщин. Возможно повышение свертываемости крови, которое может привести к образованию тромбов. Опасность тромбоэмболии выше у женщин старше 40 лет, дополнительным фактором риска является курение. 10–15% женщин бывают вынуждены прекратить дальнейший прием препаратов.

Абсолютные противопоказания к приему любых пероральных контрацептивов (помимо противопоказаний для эстрогенов и гестагенов, входящих в их состав): беременность, пузирный занос, хорионкарцинома, гиперпролактинемия или опухоли гипофиза, олигоменорея, длительная иммобилизация (например, перелом бедра), предполагаемые оперативные вмешательства (отменить прием за 1 мес), серповидно-клеточная анемия. Способность к нормальному зачатию восстанавливается не ранее, чем через 6 мес после прекращения приема пероральных контрацептивов.

б) Гестагенные пероральные контрацептивы

Ацетомепрегенол, континуин, линестренол, микронор, норэтистерон, фемулен

Гестагенные (прогестиновые, «мини-пили») пероральные контрацептивы содержат «чистые» гестагены. Они применяются для контрацепции при регулярной половой жизни и невозможности по каким-либо причинам принимать комбинированные препараты, для контрацепции у женщин в позднем репродуктивном возрасте. Поскольку эти препараты не содержат эстрогенов, у них меньше побочных эффектов, однако и эффективность ниже, чем у комбинированных пероральных контрацептивов.

Особенности приема прогестинов: не рекомендуется их применение женщинами с неустановившейся продолжительностью менструального цикла, при непрерывном приеме прогестинов менструальноподобные реакции могут носить нерегулярный характер. При пропуске приема очередной таблетки временные рамки, обеспечивающие безопасность такого пропуска, более строгие, чем для эстроген-гестагенных средств: не 12, а 3 ч.

в) Средства посткоитальной гормональной контрацепции

Левоноргестрел, даназол, мифепристон

При посткоитальной гормональной контрацепции применяют гестагенные препараты по 1 таблетке в течение 48 ч после полового акта, спустя 12 ч еще 1 таблетку.

г) Пролонгированные формы гестагенных контрацептивов

Дегидроксипрогестерон ацетофенид, депо-провера, норплант

Пролонгированные формы гестагенов применяются для «стерилизации» женщин на длительные сроки – от 1 мес до 5 лет. Этот метод удобен тем, что он исключает необходимость контроля за регулярным ежедневным приемом контрацептивов. Метод используется либо как добровольный (в многодетных семьях), либо выполняется по условиям контракта женщинами-военнослужащими (во многих армиях мира). Первое введение можно осуществлять через 2 мес после родов, через 1 мес после абортов (самопроизвольного или искусственного) или в первые 7 дней любого менструального цикла.

СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТМЕНОПАУЗНОМ ПЕРИОДЕ
(средства для устранения и предупреждения климактерических нарушений у женщин)

Менопауза обычно наступает в 49–50 лет и характеризуется постепенным угасанием детородной функции. Женщины, у которых менструальная функция не прекратилась в 52–53 года, составляют группу повышенного риска возникновения опухолевых заболеваний половых органов.

Выделяют два варианта течения постменопаузного периода: физиологический и патологический.

Физиологический вариант наблюдается у 65% женщин, 40–50% из которых полностью адаптируются к возрастным изменениям и чувствуют себя практически здоровыми.

В других случаях необходима специфическая заместительная гормональная терапия, ослабляющая проявления патологического течения постменопаузного периода (климактерических нарушений) – вазомоторные («приливы» и ночная потливость), психические (депрессия, неврозы, бессонница), ожирение, атеросклероз, артрозы и остеопороз.

В предменопаузном периоде возможно проведение терапии гестагенами (от 6 до 18 мес) до постепенного прекращения менструалоподобных кровотечений. После наступления менопаузы применяются эстрогены (в дозах, в десятки раз выше, чем дозы эстрогенов в пероральных контрацептивах) или их комбинации с гестагенами, андрогенами, антиандрогенами, а также гонадомиметики с эстрогенной, гестагенной и слабой андрогенной активностью.

a) Эстроген-гестагенные препараты:

Климонорм, клиогест, дивина;

b) Эстроген-андрогенные препараты:

Гинодиан-депо;

c) Эстроген-антиандrogenные препараты:

Климен;

g) Гонадомиметики с эстрогенной, гестагенной и слабой андрогенной активностью:
Тиболон (Ливиал).

Однако, если эстрогенотерапия продолжается более 2–3 лет (например, для профилактики остеопороза), она является фактором риска развития рака эндометрия и молочных желез.

Климонорм – драже желтого цвета, содержат эстрадиола валериата 2 мг; драже коричневого цвета – эстрадиола валериата 2 мг и левоноргестрела 0,15 мг; в упаковке с календарной шкалой по 21 шт. (9 желтых и 12 коричневых драже).

Применяется при менопаузе (нормальной, преждевременной, хирургически обусловленной), при климактерическом синдроме (психических и вегетативных симптомах), для профилактики постменопаузного остеопороза. Противопоказания: тяжелые нарушения функции и опухоли печени, тромбоэмбolicкие процессы, гормонозависимые опухоли матки и молочных желез, сахарный диабет (тяжелая форма).

Побочные действия: головная боль, тошнота, отеки, болезненность молочных желез, изменение либидо, зуд, маточные кровотечения (через 3–6 циклов приема). Требуется отмена препарата при сильных болях в ногах (возможный тромбоз глубоких вен), колющих болях при дыхании или кашле, внезапных нарушениях чувствительности, зрения и слуха, повышенном артериальном давлении, желтухе, кожном зуде.

Гинодиан-Депо – масляный раствор в шприц-ампулах по 1 мл для внутримышечного введения, содержит эстрадиола валерат (4 мг) и прастерона энантат (200 мг).

Применяется 1 раз в 4 нед при климактерических расстройствах, симптомах эстрогенной недостаточности, для профилактики остеопороза и инволюции кожи в постменопаузе.

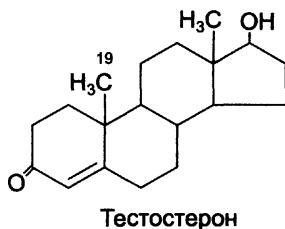
Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени и склонности к тромбоэмболии. Побочные действия: чувство напряжения в молочных железах, изменение массы тела, депрессивные состояния, появление пятен коричневого цвета на лице.

31.2.2.2. Препараты мужских половых гормонов (андрогены) и антиандrogenные средства

Препараты мужских половых гормонов

Мужские половые гормоны (андрогены) являются стероидами, содержащими атом углерода в положении C₁₉. В качестве лекарственных препаратов применяются синтетические аналоги мужского полового гормона тестостерона.

Тестостерон в основном (примерно 95%) вырабатывается клетками Лейдига в семенниках и в небольшом количестве (примерно 5%) в надпочечниках. В тканях-мишениях (мышцы, половые органы, предстательная железа) тестостерон превращается (восстанавливается) в активную форму – дигидротестостерон.



Тестостерон

Другие естественные андрогены – андростендион и дигидроэпиандростерон – не стимулируют и не поддерживают процесс нормального полового созревания.

При метаболизме все андрогены гидроксилируются в печени и выводятся с мочой и желчью в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов.

Ускоряя биосинтез белка и связанные с этим процессы, андрогены стимулируют развитие скелетных мышц, рост и минерализацию костной ткани, в период полового созревания – развитие половых органов, вторичных половых признаков, формирование характерного тембра голоса, а совместно с ФСГ – созревание сперматозоидов. Поведенческие реакции и развитие полового влечения, психофизиологические особенности мужчин также определяются андрогенами.

Андрогены оказывают влияние на энергетический обмен в мышечной ткани: повышение теплопродукции, изменение активности ферментов гликолиза.

Тестостерон оказывает атерогенное влияние на липидный обмен, снижая содержание в крови липопротеинов высокой плотности и увеличивая концентрацию липопротеинов низкой плотности.

Андрогены стимулируют эритропоэз у здоровых мужчин и женщин, увеличивают содержание эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, эритропоэтинов.

434 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Введение экзогенного тестостерона вызывает уменьшение содержания в крови эндогенных ЛГ, ФСГ и тестостерона, оказывает антидепрессивное действие, поддерживает медленное угасание условных рефлексов (отвращение к пище), что приводит к повышению потребления пищи и массы тела.

Экзогенный тестостерон обладает иммунодепрессивным действием, при его введении снижается пролиферативная активность лимфоидных клеток и количество лимфоцитов в костном мозге и периферических лимфоидных органах, что ведет к торможению синтеза антител.

Снижение уровня половых гормонов под влиянием введения экзогенного тестостерона угнетает сперматогенез, оказывает отрицательное действие на подвижность сперматозоидов.

В настоящее время при лечении мужского бесплодия используется «феномен отдачи». После отмены стандартной заместительной терапии тестостероном количество сперматозоидов обычно возрастает, превышая его уровень до начала лечения.

В качестве лекарственных средств используются соли тестостерона — пропионат, фенилпропионат, капронат, изокапронат, ундеканат и др.

Применение тестостерона в основном ограничивается следующими ситуациями: заместительная терапия (при гипогонадизме) и получение феномена отдачи при олигоспермии.

Другими показаниями к назначению андрогенов у мужчин могут быть остеoporоз, климактерический период, невротические формы стенокардии; у мальчиков и подростков — задержка полового развития, инфантилизм, отставание роста; у женщин — рак молочной железы (при сохранении менструального цикла), дисфункциональные маточные кровотечения, а также нарушения климактерического периода.

Применение больших доз андрогенов чревато серьезными осложнениями.

Побочные эффекты у мужчин — повышенное половое возбуждение, задержка воды и соли в организме, отеки, преждевременное закрытие эпифизов у костей (остановка роста), олигоспермия, снижение объема эякулята, частые и продолжительные эрекции, приапизм; у женщин — явления маскулинизации (вирилизации), атрофия молочных желез.

Противопоказания к назначению андрогенов: аденома и рак предстательной железы, беременность, пожилой возраст (мужчины), детский возраст (мальчики — до начала полового созревания).

Андиол — препарат, содержащий в 1 капсуле 40 мг тестостерона ундеканоата.

Омнадрен 250 — амулы по 1 мл масляного раствора тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона изокапроната 60 мг и тестостерона капроната 100 мг. С целью длительной заместительной терапии назначают препарат из расчета 200–300 мг тестостерона 1 раз в 2–3 нед. Для получения феномена отдачи назначают по 200–250 мг тестостерона 2 раза в неделю в течение 3 мес до достижения азооспермии.

Метилтестостерон — эффективный при приеме внутрь, но менее активный синтетический аналог тестостерона.

Антиандrogenные средства

Антагонисты мужских половых гормонов взаимодействуют с андрогенами на разных этапах их метаболизма. Эти средства применяются местно — при облысении у мужчин, для профилактики и лечения угрей, себореи, или системно при

раке или аденоме предстательной железы, в качестве пероральных контрацептивов; у женщин – при выраженных явлениях андрогенизации (угри, себорея, чрезмерное оволосение); у детей – при ранней половой зрелости.

Длительное применение этих средств ограничено их высокой токсичностью.

Ципротерон – конкурентный антагонист андрогеновых рецепторов. Избирательно подавляет 17-гидроксилирование прегненолона, предотвращая его превращение в активные андрогены, подавляет обратную связь гипоталамо-гипофизарной оси, активирующую секрецию ЛГ и ФСГ. Это приводит к выраженному антиандрогенному действию.

Препарат используется для лечения гирсутизма у женщин, при раке предстательной железы и снижения патологически повышенного полового влечения у мужчин.

Флутамид – активный антиандроген нестероидной структуры, конкурентный антагонист андрогеновых рецепторов, используемый для лечения карциномы предстательной железы. Он часто вызывает гинекомастию (за счет повышения продукции эстрогенов семенниками), возможна умеренная обратимая гепатотоксичность.

Финастерид – стероидоподобный ингибитор 5 α -редуктазы, которая восстанавливает тестостерон до дигидротестостерона. Поскольку основным андрогеном предстательной железы является не тестостерон, а дигидротестостерон, то андрогенные эффекты в этой железе могут быть снижены ингибированием 5 α -редуктазы. Финастерид активен при приеме внутрь и через 8 ч вызывает снижение уровня дигидротестостерона, которое длится 24 ч. Период полуэлиминации составляет 6–8 ч (у пожилых людей он более длительный). Примерно 40–50% введенной дозы метаболизируется, более половины экскретируется с желчью. Препарат эффективен при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уменьшая ее размер.

Побочные эффекты всех антиандрогенных средств – гинекомастия, нарушение половой функции, тошнота, рвота, головная боль, депрессии, нарушение аккомодации, появление на лице пятен коричневого цвета, избыточное отложение кальция в костях и задержка их роста.

Противопоказания: беременность и лактация, анемия, нарушение функции печени, диабет.

31.2.2.3. Анаболические стeroиды

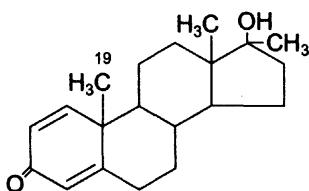
Анаболические стeroиды – это синтетические соединения, сходные по химической структуре с андрогенами, с высоким уровнем анаболической и относительно низким (только у экспериментальных животных) уровнем андрогенной активности. Анаболический эффект этих веществ – активация синтеза белка скелетных мышц, усиление усвоения азота, серы, фосфора и кальция – реализуется только при адекватном поступлении питательных веществ.

Показания к назначению анаболических стeroидов – нарушения белкового обмена при хронических заболеваниях, мышечная дистрофия, апластические анемии, постменопаузный остеопороз.

В спортивной медицине анаболические стeroиды отнесены к запрещенным веществам (допингам). Обнаружение в моче спортсмена анаболических стeroидов, либо веществ, ускоряющих их выведение (фуросемид) ведет к дисквалификации.

436 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Метандиенон (Метандростенолон) – анаболический стероид. Проникая в клеточное ядро, активирует экспрессию генов, что приводит к увеличению синтеза ДНК, РНК, структурных белков, активации ферментов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, синтезу АТФ и макроэргов внутри клетки. Приводит к увеличению мышечной массы, уменьшению отложений жира и отрицательному азотистому балансу. Быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта.



Метандиенон

Невысокая биодоступность объясняется эффектом первого прохождения через печень. Экскретируется почками. Длительность действия – до 14 ч.

Нандролон (Ретаболил, Феноболин) – масляный раствор для внутримышечных инъекций, обеспечивающий пролонгированный (вводят 1 раз в 3–4 нед) анаболический эффект.

Силаболин – масляный раствор для внутримышечных инъекций (по 20 мг в 1 мл).

Побочные эффекты анаболических стероидов определяются их андрогенным действием, кроме того, возможны аллергические реакции, диспептические явления, отеки, железодефицитная анемия; у женщин – нарушения менструального цикла (аменорея) и вирилизация (увеличение клитора, избыточный рост волос по мужскому типу, огрубление голоса), у мужчин – гинекомастия, приапизм, гипертрофия предстательной железы.

Следует с осторожностью использовать анаболические стероиды при артериальной гипертензии, сахарном диабете, эпилепсии и мигрени.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, беременность, лактация, нарушения функции печени и почек, рак предстательной железы и молочных желез.

Взаимодействие гормональных средств стероидной структуры с другими лекарственными средствами

Гормональные средства стероидной структуры	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Преднизолон	Антациды	Снижение всасывания преднизолона
	Сердечные гликозиды	Повышение кардиотоксичности сердечных гликозидов в связи с гипокалиемией
	Диуретики	Снижение эффекта диуретиков, усиление гипокалиемии при применении тиазидов и петлевых диуретиков
	НПВС	Потенцирование ульцерогенного эффекта НПВС

Окончание таблицы

1	2	3
	Рифамицин, Карбамазепин, Фенитоин, Барбитураты	Ускорение метаболизма и снижение эффективности преднизолона
	Амфотерицин В, Ингибиторы карбоангидразы	Повышение риска гипокалиемии
Этинилэстрадиол	Бромокриптин Циклоспорин	Аменорея у женщин. Повышение гепато- и нефротоксичности циклоспорина вследствие ингибирования его метаболизма
Прогестерон	Индукторы микросомальных ферментов печени	Снижение эффективности прогестерона вследствие стимуляции его метаболизма
Эстроген-гестаген-ные контрацептивы	Карбамазепин, фенитоин, барбитураты	Ослабление контрацептивного эффекта вследствие усиления метаболизма стероидных гормонов
	Антикоагулянты непрямого типа действия	Ослабление антикоагулянтного эффекта, повышение риска тромбоза и эмболий
	β-Адреноблокаторы, ингибиторы АПФ	Ослабление гипотензивного эффекта
	Трициклические антидепрессанты	Снижение антидепрессивного эффекта
	Противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического эффекта
Нандролона декаонат	Антикоагулянты непрямого типа действия	Потенцирование антикоагулянтного эффекта, повышение риска кровотечения
	Антидиабетические средства	Потенцирование гипогликемии

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Преднизолон (Prednisolonum)	Медопред	Таблетки по 0,005 г; ампулы по 30 мг/1 мл и 40 мг/2 мл	Принимать внутрь после еды, запивая молоком. Прекращать прием постепенно
Дексаметазон (Dexametasone)	Дексазон	Таблетки по 0,5 мг; ампулы по 1 мл, содержащие 4 мг действующего вещества;	Принимать внутрь натощак, запивая молоком. При раздражении желудка – принимать после еды
	Дексамед	таблетки по 0,5 и 1,5 мг; ампулы по 1 мл, содержащие 4 мг действующего вещества	

Окончание таблицы

1	2	3	4
Этинилэстрадиол (Ethiny-lestradiolum)	Микрофоллин	Таблетки по 0,01 и 0,05 мг	Принимать во время или после еды по 1 таблетке 1 раз в день
Кломифена цитрат (Clomi-pheni citras)	Кломифена цитрат Клостилбегит Кломид	Таблетки по 0,05 г	Принимать внутрь перед едой
Прогестерон (Progesteronum)	Прогестерон	Ампулы по 1 мл 1% и 2,5% масляного раствора	При возникновении маточного кровотечения немедленно обратиться к врачу
Климен (Climentum)		В упаковке 11 драже по 2 мг эстрадиола валерианата и 10 драже по 2 мг эстрадиола валерианата и 1 мг ципротерона ацетата	Принимать по 1 драже утром до завтрака, запивая небольшим количеством жидкости. После приема 21 драже сделать перерыв на 7 дней
Тестостерона пропионат (Testosteroni propionas)	Тестостерона пропионат Андиол	1% и 5% масляный раствор в ампулах по 1 мл Капсулы по 40 мг	Вводится внутримышечно или подкожно длительно
Нандролона деканоат (Nandroloni decanoas)	Ретаболил	Ампулы по 1 мл 5% масляного раствора	Вводится внутримышечно 1 раз в 2 нед. Курс – 10 инъекций. Для проявления активности необходимо адекватное потребление железа с пищей

Глава 32.

ВИТАМИНЫ

Витамины – это биологически активные органические соединения, необходимые для протекания обменных процессов в организме. Биохимическая роль витаминов состоит в том, что они являются коферментами или их составной частью. Большинство витаминов не синтезируется в организме человека и поступает с пищей. При недостаточном содержании витаминов в пище развивается гиповитаминоз или авитаминоз. В этих случаях назначают витаминные препараты.

Витамины имеют различную химическую структуру и относятся к разным классам соединений.

Витамины классифицируются в зависимости от их растворимости. Различают жиро- и водорастворимые витамины. Специфические эффекты и источники содержания жиро- и водорастворимых витаминов представлены в табл. 32.1 и 32.2.

В группу витаминов входят также близкие им по свойствам вещества, которые выделены значительно позже и обозначаются как «витаминоподобные», они имеют такие же буквенные обозначения, как и витамины (U, H, F, N и др.).

Таблица 32.1. Жирорастворимые витамины

Название	Условное обозначение	Специфические эффекты	Источники содержания	
			растительные	животные
Ретинол Ретиналь Ретиноевая кислота	Витамин А	Участие в окислительно-восстановительных реакциях. Участие в процессах фоторецепции. Антиксерофталмический эффект	Не встречается	Печень морских рыб и животных, яичный желток, рыбий жир, сливочное масло
β-Каротин	Провитамин А	Антиксерофталмический, антиоксидантный	Морковь, свекла, шиповник, абрикосы, облепиха, зеленый лук, сладкий перец, шпинат, крыжовник, смородина, дыня, персики	Не встречается
Эргокальциферол Холекальциферол	Витамин D ₂ , витамин D ₃	Регуляция обмена кальция и фосфора. Антигипокальциемический, антирахитический	Не встречается	Сливочное масло, яичный желток, печень морских рыб и животных, кета, икра, сливки, сметана
Токоферолы (α-токоферол)	Витамин Е	Антиоксидантный	Злаковые грубого помола, растительное масло, гречневая и овсяная крупа, бобовые (фасоль, горох, соя, бобы), орехи	Печень, яйца, жирная рыба
Филлохинон Менахиноны	Витамин K ₁ Витамин K ₂	Антигеморрагический	Витамин K ₁ : листовые овощи, цветная капуста, шпинат, кабачки, кукурузное масло, томаты, свекла, картофель, морковь, апельсины, бананы и др.	Витамин K ₂ синтезируется микрофлорой кишечника. Говяжья печень сыр, молоко, яйца

Таблица 32.2. Водорастворимые витамины

Название	Условное обозначение	Специфические эффекты	Источники содержания	
			растительные	животные
1	2	3	4	5
Аскорбиновая кислота	Витамин С	Участие в окислительно-восстановительных процессах. Уменьшение проницаемости кровеносных сосудов,	Шиповник, хвоя, черная смородина, облепиха, капуста, цитрусовые, укроп, петрушка, шавель, шпинат, картофель,	Небольшое количество в печени, мозге, мясе

Продолжение табл. 32.2

1	2	3	4	5
		антицинготный, антиоксидантный эффект. Повышение сопротивляемости к инфекциям	зеленый лук, сладкий перец	
Тиамин	Витамин В ₁	Метаболический эффект: участие в углеводном, белковом и жировом обмене. Участие в проведении нервного возбуждения в синапсах, антиневритный эффект. Антиоксидантный эффект	Хлеб грубого помола, гречневая, овсяная и пшеничная крупы, рис необработанный, бобовые (горох, фасоль, соя, бобы), картофель, капуста, дрожжи	Печень, свинина ителятина, небольшое количество в молоке и молочных продуктах
Рибофлавин Флавин монуклеотид Флавин адениндинуклеотид	Витамин В ₂ Коферменты: ФМН ФАД	Метаболический эффект: участие в углеводном, белковом и жировом обмене, синтезе гемоглобина и эритропоэтина. Поддержание функции зрения	Гречневая, овсяная крупы, хлеб, шпинат, капуста, горох, дрожжи	Мясо, рыба, печень, сердце, яйца, молочные продукты
Пиридоксин Пиридоксаль Пиридоксамин	Витамин В ₆	Участие в обмене аминокислот (декарбоксилировании и трансаминировании). Регуляция липидного обмена. Обеспечение нормального функционирования центральной и периферической нервной системы	Дрожжи, неочищенные зерна злаковых культур, картофель, гречневая, пшеничная крупы, фасоль	Печень, мясо, рыба, яичный желток, молоко
Цианокобаламин	Витамин В ₁₂	Антианемический	Не встречается	Печень, почки, мясо, рыба, морепродукты, яичный желток, сыр
Фолиевая кислота	Витамин В _c	Антианемический	Мука грубого помола, гречневая, овсяная, пшеничная крупы, бобовые – соя, фасоль, зеленый лук, грибы, капуста цветная	Печень, молочные продукты, сыр, икра рыб
Никотиновая кислота	Витамин РР или В ₃	Антиатеросклеротический, сосудорасширяющий, антиpellагрический	Хлеб грубого помола, бобовые – соя, фасоль, горох, сладкий перец, томаты, орехи, грибы	Печень, почки, сердце, мясо, рыба

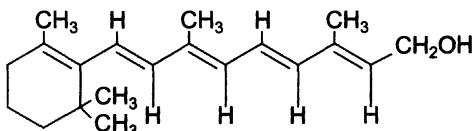
Окончание табл. 32.2

1	2	3	4	5
Никотинамид		Антипеллагический		
Биофлавоноиды: гесперидин, рутин, кверцетин и др.	Витамин Р	Регулируют проницаемость сосудов – антиопротекторный эффект, антиоксидантный эффект	Шиповник, цитрусовые, орехи, черная смородина и рябина, зеленый чай	Не встречается

32.1. ПРЕПАРАТЫ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

Препараты витамина А:

ретинола ацетат, ретинола пальмитат, каротин, веторон



Ретинол

Витамин А участвует в окислительно-восстановительных реакциях в организме. Витамин А необходим для образования зрительного пурпурна родопсина, который входит в состав фоторецепторов, обеспечивающих сумеречное зрение. Оказывает влияние на обмен липидов, участвует в синтезе гликопротеинов и гликозаминогликанов, что необходимо для нормального функционирования эпителия кожи и слизистых оболочек.

При дефиците витамина А развивается гемералопия, поражаются кожные покровы и слизистые оболочки, уменьшается содержание лизоцима в сыворотке крови и других жидкостях, понижается активность лейкоцитов.

Применяют витамин А для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза (заместительная терапия), а также при кожных заболеваниях (псориаз), ожогах, трофических язвах и других заболеваниях, связанных с нарушением эпителизации, заболеваниях ЖКТ (хронические энтериты, энтероколиты), болезнях легких, гепатитах, глазных болезнях.

При передозировке препаратов витамина А развиваются явления гипервитаминоза: вялость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, шелушение кожи, выпадение волос.

Препараты витамина D:

эрекальциферол, холекальциферол, кальцитриол и др.

Биологически активными формами витамина D являются эрго- и холекальциферол, а также продукты их дальнейшего окисления в организме – кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол) и др. Витамин D участвует в обмене кальция и фосфора, способствуя их всасыванию в кишечнике и реабсорбции в почечных канальцах, а также кальцификации костной ткани.

Дефицит витамина D в детском возрасте приводит к задержке закрытия родничка, прорезывания зубов, к деформации костей позвоночника, мышечной слабости, в дальнейшем развивается ракит. Недостаточность витамина D у взрослых развивается редко, проявляется остеопорозом, остеомаляцией.



Показания: профилактика и лечение гипо- и авитаминоза, гипокальциемии, остеопороза, остеомаляции, лечение заболеваний костей, связанных с нарушением кальциевого обмена, кожных заболеваний (псориаз и др.).

При передозировке препаратов витамина D возможно развитие гипервитаминоза, который проявляется отсутствием аппетита, тошнотой, слабостью, лихорадкой, возможно отложение кальция в почках, кровеносных сосудах, легких.

Препараты витамина Е:

токоферола ацетат

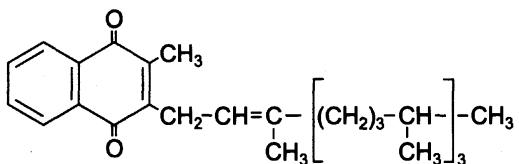
Наибольшей биологической активностью обладает α -токоферол, который необходим для нормального функционирования мембран эритроцитов, миокарда, скелетных мышц. Антиоксидантные свойства витамина Е обусловлены его способностью инактивировать свободные радикалы и, тем самым, тормозить перекисное окисление липидов.

Дефицит витамина Е вызывает нарушение половой функции, дистрофию миокарда, скелетных мышц. Снижается проницаемость мембран для ионов кальция.

Показания к назначению: гипо- и авитаминоз, бесплодие у мужчин и женщин, миокардиодистрофия, мышечная дистрофия, угроза выкидыша, гемолитическая анемия.

Препараты витамина K:

фитоменадион (витамин K₁), викасол (витамин K₃)



Фитоменадион

Витамин K синтезируется микрофлорой кишечника (витамин K₂), а также поступает с растительной пищей (витамин K₁). Биологическая роль определяется участием в процессах свертывания крови. Необходим для синтеза в печени протромбина (фактора II), других белков, принимающих участие в свертывании крови (факторов VII, IX и X, белка C) и белка костной ткани остеокальцина, которые обладают способностью связывать кальций (см. разд. 27.2.2 «Средства, повышающие свертывание крови»).

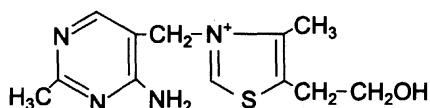
Основные показания к применению фитоменадиона: геморрагический синдром с гипопротромбинемией (при гепатите, циррозе печени, механической желтухе, нарушении всасывания витамина K), передозировка антикоагулянтов непрямого действия, профилактика геморрагий новорожденных, профилактика кровотечений перед обширными оперативными вмешательствами и др.

32.2. ПРЕПАРАТЫ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

Препараты витамина В₁:

тиамина хлорид, тиамина бромид, фосфотиамин, бенфотиамин, кокарбоксилаза

Тиамин в организме превращается в кофермент – дифосфат тиамина (кокарбоксилазу), который участвует во многих ферментативных реакциях (декарбоксилирование альфа-кетокислот). Участвует в углеводном, белковом, жировом обмене. Принимает участие в синтезе ацетилхолина, повышает уровень ацетилхолина и улучшает проведение нервного возбуждения в синапсах.



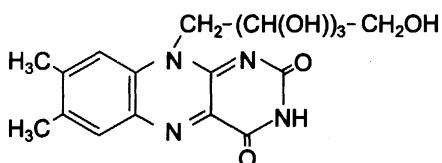
Тиамин

При недостатке витамина развиваются полиневриты, мышечная слабость, образуется кардиотоксический метаболит. При авитаминозе возникают тяжелые нарушения нервной и сердечно-сосудистой систем (болезнь бери-бери).

Показания к применению: гипо- и авитаминоз (профилактика и лечение), дистрофия миокарда, сердечные аритмии, заболевания центральной и периферической нервной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, беременность, грудное вскармливание, тяжелая физическая нагрузка, экстремальные состояния. Назначают внутрь и парентерально.

Препараты витамина В₂:

Рибофлавин, Рибофлавин-мононуклеотид



Рибофлавин

В организме витамин В₂ фосфорилируется, превращаясь в коферменты – флавин мононуклеотид (ФМН) и флавин адениндинуклеотид (ФАД), участвует в окислительно-восстановительных процессах. Принимает участие в углеводном, белковом, жировом обмене, тканевом дыхании, кроветворении (синтезе гемоглобина и эритропоэтина). Играет важную роль в сохранении зрения. При его недостаточности появляется светобоязнь, резь в глазах. Поддерживает нормальное состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта, оболочки губ и языка, необходим для всасывания железа, образования никотиновой кислоты, активации витамина В₆.

Показания к применению: гипо- и авитаминоз (профилактика и лечение), заболевания глаз (гемералопия, кератит, конъюнктивит), кожные заболевания (экзема, трофическая язва, зудящие дерматозы), заболевания желудочно-кишечного тракта, гепатиты, лучевая болезнь. Назначают местно, внутрь и парентерально.

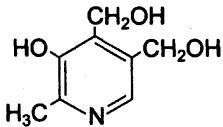
Препараты витамина В₆:

пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат

В организме подвергается фосфорилированию, превращаясь в пиридоксаль-5-фосфат, который в качестве кофермента принимает участие в декарбоксилиро-

444 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

вании и переаминировании аминокислот, регуляции белкового, жирового обменов, обмена гистамина, гамма-аминомасляной, глутаминовой кислот, глицина, а также серотонина и др. Поддерживает нормальное функционирование центральной и периферической нервной системы.



Пиридоксин

Показания к применению: гипо- и авитаминоз (профилактика и лечение), нарушения функции нервной системы (парезы, параличи, травмы головного мозга, диабетические невропатии), поражения печени при применении противотуберкулезных средств, заболевания, сопровождающиеся расстройством белкового обмена (тяжелые инфекции и др.), в комплексной терапии язвенной болезни, атеросклероза, гипохромной анемии, кожных болезней. Назначают внутрь и parentально.

Препараты витамина В₁₂:

цианокобаламин, оксикобаламин, кобамамид

Синтезируется микрофлорой кишечника, для его всасывания необходим внутренний фактор Касла — гастромукопротеин, который продуцируется обкладочными клетками желудка. Превращается в активную форму — кобамамид, связывается с белками плазмы крови транскобаламинами и переносится к органам и тканям.

Участвует в качестве кофермента в метаболических процессах: стимулирует синтез белков, углеводов, регулирует обмен липидов. Способствует образованию тетрагидрофолиевой кислоты (активная форма фолиевой кислоты), необходимой для синтеза ДНК. Цианокобаламин необходим для нормального кроветворения, участвует в пролиферации, дифференцировке и созревании эритроцитов. Поддерживает нормальный биосинтез миелина.

При недостаточности витамина В₁₂ (возникает при недостаточности внутреннего фактора Касла при заболеваниях желудка) развивается пернициозная (злокачественная) анемия (см. разд. 26.1).

Применяют цианокобаламин (вводят под кожу или внутримышечно) при пернициозной анемии, а также в комплексной терапии других видов анемий, при заболеваниях нервной системы (полиневрит, радикулит, невралгия), дистрофических изменениях миокарда, при заболеваниях печени (гепатит, цирроз печени).

Препараты витамина В_c:

кислота фолиевая, кальция фолинат

В организме человека синтезируется микрофлорой кишечника. В печени образуется активная форма — тетрагидрофолиевая кислота, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, важнейших компонентов нукleinовых кислот, участвует в обмене холина, аминокислот (метионина, глицина и др.). Необходима для нормального протекания пролиферативных процессов. Стимулирует эритропоэз (участвует в регуляции созревания мегалобластов и нормобластов), способствует всасыванию железа. В период беременности способствует формированию нервной системы плода. Недостаточность фолиевой кислоты проявляется в виде макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии.

Применяют фолиевую кислоту для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза, при макроцитарной анемии, в комплексной терапии мегалобластной витамин B_{12} -дефицитной анемии (вместе с цианокобаламином), других видах анемий, лейкопении, комплексной терапии онкологических, неврологических, гастроэнтерологических заболеваний, при лечении больных туберкулезом. Назначают внутрь.

Препараты витамина РР:

кислота никотиновая, эндурацин, никотинамид

В неизмененном виде всасывается из кишечника. В печени превращается в активные коферменты: никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании. Принимает участие в углеводном, белковом и липидном обмене, метаболизме аминокислот. Улучшает трофику тканей, способствуя их регенерации. Никотиновая кислота оказывает выраженное сосудорасширяющее действие, повышает проницаемость сосудов и фибринолитическую активность крови. Никотиновая кислота оказывает антиатерогенное действие на уровень липопротеинов плазмы крови: ингибирует синтез ЛПОНП, также снижает уровни ЛППП и ЛПНП и повышает уровень ЛПВП (см. гл. 24 «Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов»).

При недостаточности никотиновой кислоты развивается пеллагра – заболевание, которое сопровождается диареей, дерматитом, деменцией (слабоумием).

Применяют никотиновую кислоту и никотинамид для профилактики гиповитаминоза, при пеллагре (лечение авитаминоза), при вяло заживающих ранах, язвах, при заболеваниях ЖКТ (гастритах с пониженной кислотностью) и печени (гепатиты, циррозы печени).

Никотиновую кислоту, кроме того, назначают как сосудорасширяющее средство при спазмах сосудов конечностей, в больших дозах (3–4 г в сутки) в качестве антиатеросклеротического средства (см. гл. 24). Применяют никотиновую кислоту в комплексной терапии при ишемических нарушениях мозгового кровообращения.

Эндурацин является препаратом никотиновой кислоты пролонгированного действия (таблетки). Никотинамид не обладает сосудорасширяющими и гиполипидемическими свойствами.

Препараты витамина Р:

рутин, кверцетин

Витамин Р снижает проницаемость сосудистой стенки в результате уменьшения действия гиалуронидазы и уменьшает ломкость капилляров. Обладает гипотензивным действием. Способствует проникновению витамина С внутрь клеток, переводя ее в монодегидроаскорбиновую кислоту, с последней участвует в окислительно-восстановительных процессах. Обладает антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами и желчегонным действием.

Показания к применению: гипо- и авитаминоз (профилактика и лечение), повышенная проницаемость капилляров, венозная недостаточность (тромбофлебиты), отеки различного генеза, травмы, обморожения.

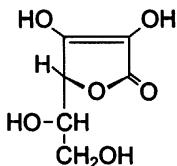
Препараты витамина С:

аскорбиновая кислота, магния аскорбинат, натрия аскорбинат

В организме не синтезируется. При поступлении с пищей превращается в дегидроаскорбиновую кислоту. Участвует в регуляции транспорта водородных ионов в биохимических реакциях, участвует в окислительно-восстановительных процессах, регулирует углеводный обмен (использование глюкозы в цикле

446 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

трикарбоновых кислот, синтез гликогена). Участвует в образовании тетрагидрофолиевой кислоты, синтезе коллагена, протромбина, стероидных гормонов, норадреналина и адреналина. Облегчает всасывание железа из кишечника и включение его в гем. Нормализует проницаемость капилляров (инактивация гиалуронидазы), обеспечивает активное протекание процессов регенерации тканей, обезвреживает токсические вещества и обладает антиоксидантными свойствами (улавливает свободные кислородные радикалы). Участвует в регуляции иммунных реакций организма: повышает образование антител, синтез интерферона, фагоцитарную активность – повышает сопротивляемость к инфекции.



Аскорбиновая кислота

При недостаточности витамина С развивается цинга, снижается сопротивляемость к инфекциям.

Применяют аскорбиновую кислоту для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза, при инфекционных заболеваниях, нарушении кроветворения, заболеваниях сердца, печени, легких, заболеваниях, связанных с нарушением трофики и репаративных процессов (язвы, раны и т.д.), переломах костей, при отравлениях, шоке, коллапсе, при повышенной психической и физической нагрузках. Препарат назначают внутрь и парентерально.

При длительном применении больших доз аскорбиновая кислота может вызвать нарушения функции почек и поджелудочной железы.

32.3. ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

К витаминоподобным веществам относятся витамины: Н (биотин), У (метилметионинсульфония хлорид), В₅ (пантотеновая кислота), В₁₅ (пангамовая кислота, кальция пангамат), В₁₃ (оротовая кислота), N (липоевая кислота, липамид), F (смесь эфиров линолевой и линоленовой кислот).

Лекарственные препараты на основе витаминоподобных веществ используют в комплексной терапии многих заболеваний. Витамин У применяют при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты и др.). Витамины Н, N, F усиливают регенеративные процессы, что позволяет применять их в дерматологической практике.

32.4. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Растительные витаминные препараты повышают защитные силы организма, увеличивают выносливость при экстремальных нагрузках, способствуют сбалансированной работе всех систем организма и ускоряют заживление ран, язв, трещин. Наиболее распространенными лекарственными препаратами из растительного сырья являются: «Масло шиповника», «Сироп из плодов шиповника», «Масло облепиховое», различные витаминные сборы, витаминные чаи и соки (моркови, капусты).

32.5. ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Витаминные препараты продуктов животного происхождения и вытяжек из органов животных – «Рыбий жир», «Витагепат», «Гепавит», «Сирепар», «Комполон», «Антианемин».

32.6. ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Поливитаминные препараты в зависимости от количества витаминов в лекарственной форме можно разделить на:

1. Содержащие небольшое количество (2–4) необходимых витаминов и применяемых при определенной патологии – «Аскорутин», содержит витамины С и Р; «Аевит» – А и Е; «Аекол» – А, Е и К; «Мильгамма» – В₁ и В₆; «Тетравит» – В₁, В₂, Р и С.

2. Препараты, содержащие большое количество (10–12) сбалансированно-преданных витаминов – «Декамевит», «Ундевит», «Аэрорит», «Глутамивит», «Ген-девит». Такие витаминные препараты используют при полигиповитаминозах, связанных с нарушением всасывания и усвоения витаминов в организме, а также при экстремальных психоэмоциональных и физических нагрузках.

3. Препараты, содержащие многокомпонентные смеси витаминов с макро- и микроэлементами – «Дуовит», «Витанова», «Матерна», «Центрум», «Витрум», «Компливит», «Юникап М, Т, Ю» и др.

4. Детские витаминные препараты, которые выпускаются в специальных лекарственных формах: капли, жевательные таблетки и пастилки, сиропы, шипучие таблетки. Они подразделяются в зависимости от возраста (для грудных детей, от 2 до 4 лет; от 4 до 10 лет; для подростков) и по лечебно-профилактическому эффекту: для профилактики рахита, кариеса, для стимуляции кроветворения, повышения резистентности организма к инфекциям и др.

Взаимодействие препаратов витаминов с другими лекарственными средствами

Препараты витаминов	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Препараты витамина А	Витамин Е	Снижение токсичности витамина А; в больших дозах – уменьшение запасов витамина А в организме
Препараты витамина D	Препараты кальция, тиазидные диуретики	Гиперкальциемия
Фитоменадион	Антикоагулянты непрямого действия (аценокумарол)	Антагонизм, понижение эффекта антикоагулянтов
Аскорбиновая кислота	Пероральные контрацептивы, ацетилсалициловая кислота, свежие соки, щелочное питье	Нарушение всасывания и снижение эффективности витамина С
Препараты витамина В ₁	Пиридоксин	Затруднение превращения тиамина в активную форму
Фолиевая кислота	Антациды, содержащие алюминий	Нарушение всасывания фолиевой кислоты
	Анальгетики, карbamазепин, фенобарбитал, фенитоин, эстрогены, пероральные контрацептивы	Повышение потребности в фолиевой кислоте

Окончание таблицы

1	2	3
Препараты витамина В ₆	Леводопа	Уменьшение противопаркинсонического эффекта леводопы

Цитамины

Цитамины, разработанные в Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), представляют собой сбалансированные природные нуклео-протеиновые комплексы органотропного действия. Это биологически активные вещества, рассматриваемые как клеточные биорегуляторы. Они являются натуральными продуктами, выделяются из органов и тканей животных и не содержат каких-либо дополнительных компонентов, в том числе и консервантов.

Основной механизм их биологического действия состоит в коррекции клеточного обмена в поврежденных тканях.

В настоящее время выделено из различных органов и тканей животных 17 цитаминов: церебрамин (биорегулятор мозга), вазаламин (сосудов), корамин (сердца), гепатамин (печени), панкрамин (поджелудочной железы), вентрамин (слизистой желудка), тимусамин (иммунной системы), бронхаламин (органов дыхания), хондрамин (хрящевой ткани), просталамин (поджелудочной железы), тесталамин (семенников), эпифамин (эндокринной системы), ренисамин (почек), тирамин (щитовидной железы), супренамин (надпочечников), овариамин (яичников), офтalamин (органов зрения).

Цитамины в биологически связанной форме содержат физиологические концентрации минеральных веществ (Mg, Fe, P, K, Ca, Na, S и др.), микроэлементов (Cu, Mn, Co, Mo, Al) и витаминов (В₁, В₂, PP, A, E), а также содержат белки, жиры и практически не содержат углеводов, что особенно ценно при определенных заболеваниях (диабете, ожирении).

Цитамины назначают для ускорения реабилитации больных после перенесенных тяжелых заболеваний (хирургические операции, ожоги, онкологические, инфекционные заболевания и др.). Эффективным является применение цитаминов при различных стрессовых и преморбидных состояниях (состояние между здоровьем и болезнью).

В настоящее время цитамины выпускают в таблетках и капсулах. Рекомендуется принимать эти препараты за 10–15 мин до еды по 1–3 капсулы или таблетки 2–3 раза в день. Курс лечения цитаминами в среднем составляет 15 дней. Исключение составляет хондрамин – курс лечения 30 дней. Повторные курсы цитаминов проводятся через 3–6 мес.

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Глава 33.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление является защитной реакцией целостного организма, его органов и тканей на повреждающие факторы. Основная роль воспаления – ограничение и удаление повреждающих факторов, а также восстановление поврежденных тка-

ней. Под воздействием факторов, вызывающих воспаление, выделяются биологически активные вещества, стимулирующие фосфолипазу А₂ – фермент, расщепляющий фосфолипиды с образованием арахидоновой кислоты. Из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы синтезируются простагландины, а под влиянием 5-липоксигеназы – лейкотриены (см. рис. 14.2). Известны 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является постоянной ЦОГ, а активность ЦОГ-2 значительно повышается только при воспалении. Под воздействием ЦОГ-1 в организме постоянно синтезируются простагландины, которые регулируют функции многих органов и тканей (секрецию защитной слизи в желудке, агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, кровообращение в почках, тонус и сократительную активность миометрия и т.д.). В норме активность ЦОГ-2 невелика, однако в условиях воспаления происходит индукция синтеза этого фермента. Избыточные количества простагландинов Е₂ и I₂ вызывают в очаге воспаления расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки, сенсибилизируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину. Перечисленные факторы приводят к развитию основных признаков воспаления.

С целью уменьшения выраженности воспалительной реакции применяют противовоспалительные средства.

Выделяют 3 группы противовоспалительных средств:

А. Стероидные противовоспалительные средства

Глюкокортикоиды; см. также разд. 31.2 «Гормональные средства стероидной структуры»;

Б. Нестероидные противовоспалительные средства

1) Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

а) необратимые ингибиторы ЦОГ

ацетилсалicyловая кислота (Аспирин);
б) обратимые ингибиторы ЦОГ

ибuproфен (Бруфен), диклофенак-натрий (Ортофен, Вольтарен),
индометацин (Метиндол), пиroxикам (Фельден);

2) Селективные обратимые ингибиторы ЦОГ-2

мелоксикам (Мовалис), нимесулид (Нимулид), целекоксиб (Целебрекс),
рофекоксиб (Виокс);

В. Медленно действующие противоревматоидные средства

- Препараты золота: натрия ауротиомалат, ауранофин, D-пеницилламин;
- 4-Аминохинолины: хлорохин (Хингамин), гидроксихлорохин (Плаквенил).

Фармакологические свойства глюкокортикоидов подробно обсуждаются в разд. 31.2 «Гормональные средства стероидной структуры». Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с их способностью ингибировать фосфолипазу А₂. При этом нарушается образование простагландинов, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов (см. рис. 14.2 и 17.1). Кроме того, глюкокортикоиды подавляют экспрессию гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Так как глюкокортикоиды обладают также иммуносупрессивным действием, их часто применяют при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, нейродермиты, экзема).

Длительное применение этих препаратов вызывает многочисленные побочные эффекты: снижение иммунитета, остеопороз, гипергликемию, ульцерогенное действие, нарушение синтеза белков, психические нарушения, задержку ионов натрия и воды, повышение артериального давления, характерное перераспределение жировой ткани и др.

450 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Механизм действия *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) связан с конкурентным ингибированием ЦОГ. Блокада нестероидными противовоспалительными средствами ЦОГ приводит к нарушению синтеза простагландинов E_2 и I_2 и развитию трех основных эффектов:

- противовоспалительного;
- анальгетического;
- жаропонижающего.

Противовоспалительное действие НПВС, в основном, обусловлено блокадой ЦОГ и последующим угнетением синтеза простагландинов E_2 и I_2 в очаге воспаления (см. рис. 14.2).

Анальгетическое действие НПВС, в основном, обусловлено периферическим действием, связанным с блокадой синтеза простагландинов E_2 и I_2 и уменьшением действия брадикинина на ноцицепторы (простагландини E_2 и I_2 сенсибилизируют нервные окончания к действию брадикинина). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

Жаропонижающее (антипириетическое) действие НПВС также связано со способностью блокировать синтез простагландинов. При воспалении интерлейкин-1 стимулирует выработку простагландина E_2 в гипоталамусе, что приводит к лихорадке. Нарушение синтеза простагландина E_2 в ЦНС приводит к развитию жаропонижающего действия. Жаропонижающий эффект ненаркотических анальгетиков используется при заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела выше 38 °C, а также при меньшей гипертермии, если она сопровождается риском судорожного синдрома (маленькие дети) или плохо переносится.

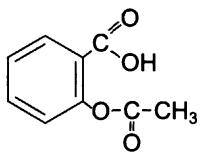
Неселективные НПВС ингибируют обе изоформы циклооксигеназы, поэтому даже кратковременное их применение сопровождается высоким риском развития побочных эффектов, связанных с угнетением ЦОГ-1. Частыми побочными эффектами являются раздражение и изъязвление слизистой оболочки желудка. Причиной ульцерогенного действия является угнетение синтеза простагландинов группы Е, обладающих гастропротекторными свойствами (увеличивают секрецию слизи и гидрокарбонатного иона, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровообращение в слизистой оболочке желудка).

НПВС способны понижать агрегацию тромбоцитов за счет блокады содержащейся в них ЦОГ-1. Угнетение активности ЦОГ-1 тромбоцитов приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A_2 .

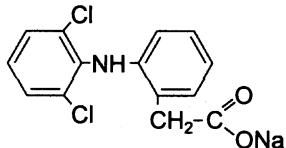
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в терапевтических дозах ингибируют преимущественно индуцируемую воспалением форму циклооксигеназы, поэтому побочные эффекты, связанные с ингибированием ЦОГ-1, встречаются у них существенно реже (8–15%), и возникают обычно при длительном приеме препаратов.

Длительное применение селективных препаратов (при противовоспалительной терапии) сопровождается индукцией экспрессии гена ЦОГ-2 (по механизму обратной связи). Это приводит к снижению эффективности селективных средств и необходимости увеличения их суточной дозировки. В высоких дозах селективность препаратов утрачивается, при этом развиваются побочные эффекты, связанные с угнетением физиологической изоформы ЦОГ-1.

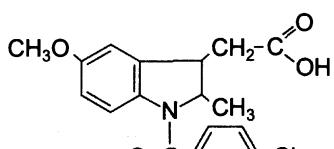
Редкими (менее 5%) побочными эффектами преимущественно неселективных средств являются: аллергические реакции (крапивница, бронхиальная астма, анафилактический шок), гепатотоксичность, нейротоксичность, лейкопения, тромбоцитопения, метгемоглобинемия.



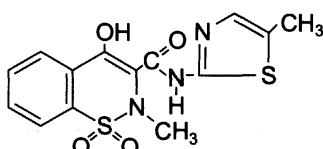
Ацетилсалициловая кислота



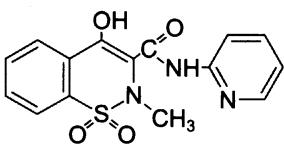
Диклофенак-натрий



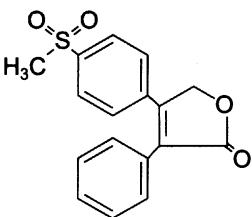
Индометацин



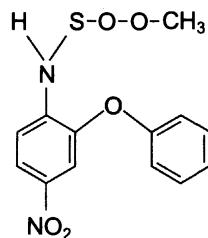
Мелоксикам



Пироксикам



Рофеоксиб



Нимесулид

Кислота ацетилсалициловая – производное салициловой кислоты, необратимо блокирует ЦОГ за счет ацетилирования активного центра фермента. Обладает значительно большим сродством к ЦОГ-1, чем к ЦОГ-2.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудка и тонкого кишечника, максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 1–2 ч после приема. Средние дозы ацетилсалициловой кислоты (500–1500 мг в сутки) используются для жаропонижающего и непродолжительного анальгетического действия, высокие дозы (обычно более 3000 мг в сутки) могут оказывать противовоспалительный эффект, но при этом чрезвычайно высок риск развития любых типичных побочных эффектов НПВС.

В настоящее время ацетилсалициловая кислота часто применяется как эффективный антиагрегант в дозах 100–150 мг в сутки для профилактики тромбоза коронарных сосудов при ишемической болезни сердца, для профилактики ишемического инсульта (см. разд. 27.1. в гл. 27 «Средства, влияющие на тромбообразование»).

Специфическими побочными эффектами ацетилсалициловой кислоты являются раздражение и изъязвление слизистой оболочки желудка, бронхоспазм – «аспириновая астма». Бронхоспазм обусловлен активацией липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

452 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты являются: гиперчувствительность, возраст менее 5 лет (риск развития синдрома Рейе), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск гемолиза), заболевания желудочно-кишечного тракта, риск кровотечения, нарушение функции почек, бронхиальная астма, последний триместр беременности (риск развития слабости родовой деятельности), кормление грудью (при приеме свыше 300 мг в сутки).

Ибупрофен – производное фенилпропионовой кислоты, который применяется при болях, обусловленных воспалением. Аналгетическое действие по сравнению с противовоспалительным развивается при назначении меньших доз. При болевом синдроме начало действия препарата отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект – через 2–4 ч, длительность действия – 4–6 ч. Препарат хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь, хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает более высоких значений, чем в плазме крови. $t_{1/2}$ составляет 2 ч.

Для ибупрофена характерны все типичные побочные эффекты НПВС, в то же время он считается (особенно в США) более безопасным по сравнению с диклофенаком и индометацином.

Препарат противопоказан при опасности ангионевротического отека, при бронхоспастическом синдроме.

Диклофенак-натрий – производное фенилуксусной кислоты. Препарат является одним из наиболее часто применяемых противовоспалительных средств с выраженной анальгетической и жаропонижающей активностью.

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. При курсовом лечении больных ревматоидным артритом интенсивно проникает в полости суставов. 50% препарата метаболизируется при первом прохождении через печень.

Побочные эффекты (диспепсия, аллергические реакции, реже изъязвления слизистой оболочки желудка и желудочные кровотечения) встречаются у 20% пациентов.

Индометацин – производное индолуксусной кислоты, эффективное противовоспалительное средство. Наряду с блокадой ЦОГ угнетает активность фосфолипаз А и С, уменьшает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов.

При пероральном приеме индометацина в таблетках, капсулах или в виде суспензии препарат всасывается в течение 4 ч на 90%. Всасывание из медленно высвобождающихся капсул происходит в течение 12 ч и составляет 90%.

Применяется при ревматических поражениях, подагре, анкилозирующем спондилите.

Побочные эффекты: головная боль, диспепсия, боли в подложечной области, кровотечения из ЖКТ, угнетение кроветворения, аллергические реакции. Для уменьшения выраженности раздражающего действия на слизистую оболочку желудка таблетки индометацина рекомендуют запивать молоком.

Пирокси кам – производное группы оксикамов, относится к неизбирательным ингибиторам ЦОГ, наряду с этим угнетает миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов, уменьшает образование свободных радикалов и угнетает функции лимфоцитов. Оказывает пролонгированное действие и назначается 1 раз в сутки.

Легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 3–5 ч после приема внутрь, хорошо связывается с белками плазмы крови. Побочные эффекты – типичные для других НПВС, встречаются у 20% пациентов.

Лорноксикам обладает выраженным болеутоляющим и противовоспалительным действием. Жаропонижающее действие наступает только при приеме больших доз.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, хорошо связывается с белками плазмы крови (99%), поэтому может вытеснять другие лекарственные средства из связи с альбуминами, повышая риск возникновения побочных эффектов. Выводится в виде неактивных метаболитов через желудочно-кишечный тракт и почки.

Из побочных эффектов следует отметить частые реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Мелоксикам – производное фенолкарбоксамида, обладает некоторой избирательностью в отношении ЦОГ-2, оказывает более слабое ульцерогенное действие при сохранении своих основных фармакологических свойств. Препарат медленно выводится из организма, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Это облегчает использование препарата, особенно при ревматических заболеваниях, однако создает высокий риск кумуляции и развития токсических эффектов у больных с заболеваниями почек.

Нимесулид – отнгсительно селективный ингибитор ЦОГ-2, способный подавлять экспрессию гена ЦОГ-2. Нимесулид проявляет наименее выраженные кислотные свойства ($pKa = 6,5$), поэтому он не раздражает ткани, легко проникает в очаг воспаления и не оказывает нефротоксического действия. Фармакологически активный метаболит нимесулида (4-гидроксинимесулид) обеспечивает двухфазный длительный (8–12 ч) эффект угнетения ЦОГ-2. Нимесулид подавляет активность фосфодиэстеразы IV типа и металлопротеаз, поэтому он может применяться при аллергических заболеваниях (в том числе при аллергии на другие НПВС), при бронхиальной астме, менструальных и спастических болях, не оказывает разрушающего действия на суставные хрящи.

Целекоксиб – избирательный блокатор ЦОГ-2 (особенно при кратковременном приеме). Обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием. Применяется при лечении ревматоидного артрита и остеоартрита. Значительно реже, чем неселективные НПВС, вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Не вызывает нарушений функции почек.

Рофекоксиб – производное фуранозы, избирательно и эффективно блокирует ЦОГ-2.

К медленно действующим противоревматоидным средствам относятся *препараты золота*, D-пеницилламин, 4-аминохинолины (хлорохин и гидроксихлорохин).

Препараты золота используются для лечения ревматоидного артрита. Механизм противовоспалительного действия окончательно не выяснен. Установлено, что эти соединения угнетают активность макрофагов, а также уменьшают продукцию медиаторов воспаления иммунокомпетентными клетками, в том числе вызывают угнетение продукции интерлейкина-1.

Препараты золота избирательно накапливаются в синовиальных тканях, а также в печени, почках, селезенке, лимфатических узлах. При систематическом назначении терапевтический эффект проявляется через 4–6 мес.

Натрия ауротиомалат вводят внутримышечно, а **уронифин** – внутрь.

Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, энтероколит, металлический привкус во рту), угнетение кроветворения, нарушение функции почек (протеинурия), гепатотокическое действие, пигментация кожи.

454 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Так же, как и препараты золота длительную ремиссию при ревматоидном артите вызывает D-пеницилламин, который также оказывает выраженный терапевтический эффект через 3–4 мес лечения. Препарат назначают внутрь. Побочные эффекты D-пеницилламина ограничивают его применение (примерно 40% больных преждевременно прекращают лечение). D-пеницилламин может вызывать дерматиты, нарушения функции почек, угнетение кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), возможен фиброз легких.

Менее токсичны, но и менее эффективны 4-аминохинолины – хлорохин (Хингамин, Делагил) и гидроксихлорохин (Плаквенил). При систематическом применении эти препараты начинают оказывать терапевтический эффект приблизительно через 1 мес. При их применении возможны тошнота, головная боль, нарушение зрения, протеинурия, дерматиты.

При ревматоидном артрите применяются также метотрексат и сульфасалазин.

Взаимодействие нестероидных противовоспалительных средств с другими лекарственными средствами

Нестероидные противовоспалительные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Ацетилсалициловая кислота	Вальпроат натрия	Увеличение риска токсичности вальпроевой кислоты
	Антиагреганты, антикоагулянты непрямого действия, гепарин, тромболитические препараты, цефалоспорины (цефамандол, цефоперазон, цефотетан)	Повышение риска кровотечений
	Ванкомицин, аминогликозидные антибиотики	Повышение риска развития ототоксичности
	Пробенецид, сульфинпиразон	Повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты
Диклофенак-натрий Ибuproфен	Ацетилсалициловая кислота	Понижение биодоступности диклофенака и ибuproфена
НПВС (общие для всех препаратов)	β-Адреноблокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ Миотропные вазодилататоры	Снижение гипотензивного эффекта
	Метотрексат	Снижение клиренса, увеличение токсичности метотрексата
	Антикоагулянты непрямого действия, гепарин, тромболитики	Увеличение риска кровотечений из ЖКТ
	Калийсберегающие диуретики	Усиление риска гиперкалиемии

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Кислота ацетилсалициловая	Аспирин	Таблетки по 0,25 и 0,5 г; кишечнорастворимые	Принимают внутрь по 0,25–0,5 г 3–4 раза в день за 30–40 мин до

Окончание таблицы

1	2	3	4
(Acidum acetyl-salicylicum)		таблетки по 0,325 г	еды, запивая молоком, щелочным питьем или достаточным количеством воды
Ибупрофен (Ibuprofenum)	Бруфен	Таблетки по 0,2 г, покрытые оболочкой	Таблетки не разжевывать и не разламывать! Принимают внутрь за 30–40 мин до еды, запивая стаканом воды. После приема не следует ложиться в течение 15–20 мин
Диклофенак-натрий (Diclofenac-natrium)	Вольтарен Ортофен	Таблетки по 0,025 г, покрытые оболочкой; таблетки ретард по 0,075 г; 10% мазь в тубах по 40 г	Таблетки проглатывают не разжевывая после еды, по 0,025–0,05 г 2–3 раза в день
Нимесулид (Nimesulidum)	Нимулид	Таблетки по 0,1 г; лингвальные таблетки по 0,1 г; трансдермальный гель 1% в тубе по 30,0; детская супспензия 1% во флаконах по 50 мл	Максимальная доза – 5 мг/кг/сут. Таблетки принимают 2 раза в день (200 мг утром и 100 мг на ночь). Лингвальную таблетку помещают на язык при острой боли. Гель (столбик 3 см) наносят на кожу 3–4 раза в сутки. Детскую супспензию дают (в мерной ложке) на ночь или 2 раза в сутки

Глава 34.

ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Подагра – заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови. Мочевая кислота является конечным метаболитом, образующимся в организме из пуриновых оснований (промежуточными метаболитами являются гипоксантин и ксантины). Вследствие плохой растворимости мочевая кислота при повышении концентрации в крови может образовывать в тканях, в частности, в области суставов, кристаллы солей – ураты. Эти кристаллы поглощаются нейтрофилами, что приводит в выделению последними провоспалительных веществ и развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью.

Причиной повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови при подагре в 90% случаев является снижение ее экскреции почками и в 10% случаев – увеличение образования в организме.

Лечение подагры включает 2 компонента: устранение острого приступа подагры, сопровождающегося болью, и профилактическое лечение между приступами (предупреждение приступов), направленное на снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Для лечения острого приступа подагры используют противовоспалительные средства: системное введение нестероидных противовоспалительных средств (кроме ацетилсалациловой кислоты) и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов

456 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

(см. гл. 33 «Противовоспалительные средства»). Ацетилсалicyловую кислоту не рекомендуется использовать для лечения острого приступа, так как она нарушает секрецию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек и увеличивает ее концентрацию в плазме крови.

Специфическим средством, которое устраняет воспаление и боль при остром приступе подагры, является алкалоид колхицин. Препарат обладает антииммутическим действием, угнетает лейкоэоз, нарушает хемотаксис лейкоцитов и, как следствие, уменьшает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, нарушает фагоцитоз уратов. Колхицин проникает в лейкоциты (концентрация колхицина в лейкоцитах превышает его концентрацию в плазме крови) и взаимодействует с белком тубулином, за счет этого нарушается фагоцитоз кристаллов, что приводит к уменьшению выделения провоспалительных веществ. Колхицин обладает противовоспалительным действием только при подагре и не эффективен при артритах другой этиологии.

Препарат быстро всасывается при введении внутрь, элиминация – преимущественно с желчью (подвергается кишечно-печеночной рециркуляции); $t_{1/2}$ составляет 1 ч. При приеме колхицина наиболее часто возникают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея. При длительном применении возможно угнетение кроветворения.

Для предотвращения острых приступов подагры необходимо снижение содержания мочевой кислоты в плазме крови. С этой целью используют средства, снижающие синтез мочевой кислоты (аллопуринол), и средства, увеличивающие выведение мочевой кислоты (урикозурические средства).

Аллопуринол (Милурит) – аналог гипоксантина. В организме гипоксантин под воздействием фермента ксантинооксидазы превращается последовательно в ксантины и мочевую кислоту. Аллопуринол благодаря структурному сходству конкурентно угнетает активность ксантинооксидазы и за счет этого уменьшает образование мочевой кислоты. При этом содержание гипоксантина и ксантина в плазме крови увеличивается, однако это не приводит к образованию кристаллов, так как их растворимость в плазме крови, в отличие от мочевой кислоты, достаточно высока. Препарат назначают внутрь после еды, биодоступность 50–90%. Аллопуринол в печени превращается в активный метаболит оксипуринол, который длительно присутствует в плазме крови ($t_{1/2}$ оксипуринола 12–30 ч; $t_{1/2}$ аллопуринола 1–3 ч).

К побочным эффектам аллопуринола относят риск возникновения острого приступа подагры в первые несколько недель приема препарата. Это связано с возможностью поступления мочевой кислоты в кровь из тканевых депо. Наиболее часто при приеме аллопуринола возникает аллергический дерматит, менее часто – диарея, сонливость, головная боль. Аллопуринол противопоказан при остром приступе подагры, при печеночной и хронической почечной недостаточности, беременности и грудном вскармливании.

Урикозурическое средство сульфиразон (Антуран) увеличивает выведение мочевой кислоты почками. Механизм действия этого препарата объясняется конкуренцией с мочевой кислотой в отношении транспортной системы, реабсорбирующей это соединение из дистальных отделов нефрона. В результате большее количество мочевой кислоты выводится с мочой. При этом концентрация мочевой кислоты в почечном фильтрате увеличивается, что создает риск образования кристаллов. В связи с этим использование урикозурических средств должно сопровождаться приемом большого количества жидкости или средств, снижающих кислотность мочи (калия цитрат).

Сульфинпиразон вызывает диспептические расстройства: тошноту, боли в животе, понос. Возможно развитие агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Бензбромарон – урикозурическое средство, блокатор ферментной системы эпителия почечных канальцев, обеспечивающей обмен мочевой кислоты и анионов. В результате достигается уменьшение концентрации мочевой кислоты в плазме крови за счет нарушения реабсорбции мочевой кислоты. Бензбромарон обычно комбинируют с аллопуринолом.

Урикозурические средства усиливают действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, гипогликемических средств. Алкоголь, этакриновая кислота, тиазидные диуретики ослабляют действие этих препаратов.

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Колхицин (Colchicum)	Колхикум-дисперт	Таблетки по 0,001 г	Принимать по схеме до исчезновения боли. Не принимать двойных доз и избегать приема алкогольных напитков
Аллопуринол (Allopurinol)	Аллупол Пуринол Милурит	Таблетки по 0,1 и 0,3 г	Внутрь после еды в 2 приема или одномоментно. При назначении с урикозурическими средствами дозу аллопуринола постепенно увеличивают, а урикозурических средств – снижают. Следует избегать приема алкогольных напитков
Сульфинпиразон (Sulfinpyrazone)	Антуран	Таблетки и капсулы по 0,1 г	Принимать с меньшей дозы, постепенно ее увеличивая. Запивать молоком
Бензбромарон (Benzbromarone)		Таблетки по 0,1 г	Принимать вне острого приступа подагры

Глава 35.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ (ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)

35.1. ИММУНОСУПРЕССОРНЫЕ СРЕДСТВА (ИММУНОСУПРЕССОРЫ)

Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры) – средства, подавляющие иммунный ответ организма.

Иммуносупрессоры применяют для предупреждения реакции отторжения транспланта, а также для подавления аллергических реакций и аутоиммунных процессов.

Иммуносупрессорной активностью обладают вещества различных фармакологических групп.

Классификация иммunoсупрессоров

1. Цитостатические средства:

- а) алкилирующие средства: циклофосфамид;
- б) антиметаболиты: азатиоприн (Имуран).

2. Препараты глюкокортикоидов: преднизолон, дексаметазон.

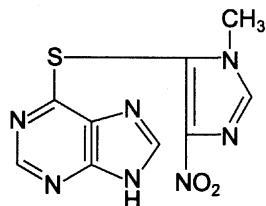
3. Антибиотики с иммunoсупрессорной активностью: циклоспорин (Сандимун), таクロлимус.

4. Препараты антител:

- а) препараты поликлональных антител: антитимоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин);
- б) препараты моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2: даклизумаб (Зенапакс).

Цитостатики оказывают выраженное иммunoсупрессорное действие, связанное с их угнетающим влиянием на деление лимфоцитов (см. гл. 42 «Противоопухолевые средства»). Однако цитостатики не обладают избирательностью действия, и их применение может сопровождаться выраженным побочными явлениями. Они оказывают угнетающее влияние на кроветворение и вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию; возможны активация вторичной инфекции, развитие септицемии.

В качестве иммunoсупрессора из группы цитостатиков наиболее часто применяют азатиоприн.



Азатиоприн

Азатиоприн (Имуран) представляет собой синтетическое имидазольное производное 6-меркаптопурина. Оказывает иммunoсупрессивный и цитостатический эффекты. Иммunoсупрессорное действие связано с нарушением активности Т-супрессоров и снижением пролиферации В-лимфоцитов. По механизму действия является антиметаболитом. При пероральном применении в стенке кишечника и в лимфоидной ткани азатиоприн метаболизируется с образованием 6-меркаптопурина, затем превращается в 6-тиоинозиновую кислоту, которая конкурирует с инозиновой кислотой, участвующей в синтезе гуаниловой и адениловой кислот. Данный механизм приводит к нарушению синтеза ДНК и блоку репликации генома клетки в S-фазу клеточного цикла.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, его биодоступность составляет 20%, что обусловлено высоким пресистемным метаболизмом азатиоприна. Максимальная концентрации достигается в течение 2 ч. Метаболизируется в печени; $t_{1/2}$ составляет 5 ч. Выводится с желчью и с мочой.

Применяется для предупреждения тканевой несовместимости при пересадке органов; для лечения аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита и др. При назначении препарата возможны: тошнота, рвота, анорексия, лейкопения, тромбоцитопения, кожная сыпь, артрапсия, миалгия, инфекции, токсический гепатит.

Механизм иммуносупрессорного действия препаратов глюкокортикоидов связан с угнетением продукции интерлейкинов и пролиферации Т-лимфоцитов. В отличие от цитостатиков, препараты глюкокортикоидов оказывают более избирательное действие (не оказывают влияния на эритро-, тромбо- и лейкопоэз, в меньшей степени подавляют продукцию В-лимфоцитов).

В качестве иммуносупрессоров применяются синтетические препараты глюкокортикоидов: преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон. Синтетические препараты глюкокортикоидов при приеме внутрь быстро всасываются, в крови на 60–70% связываются со специальным транспортным белком транскортином и альбуминами, инактивируются в печени, оказываются более продолжительное действие, чем эндогенные глюкокортикоиды.

В качестве иммуносупрессоров препараты глюкокортикоидов применяют для лечения аутоиммунных заболеваний (ревматизм, ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, системная красная волчанка, склеродермия, болезнь Бехтерева, гемолитическая анемия и тромбоцитопения и др.), в комплексной терапии – для предупреждения реакции отторжения трансплантата и злокачественных новообразований.

При длительном системном применении препаратов глюкокортикоидов развиваются следующие побочные эффекты: ульцерогенное действие, кушингоидный синдром (ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, груди), стероидный диабет, остеопороз, атрофия кожи и мышц, задержка натрия и воды в организме, артериальная гипертензия, обострение хронических инфекций, нарушение менструального цикла, патология ЦНС, катаректа, синдром отмены.

Циклоспорин (Сандиммун) – антибиотик, продуцируемый грибами, представляет собой нейтральный гидрофобный циклический пептид, состоящий из 11 аминокислот. Подавляет продукцию интерлейкина-2, что приводит к угнетению дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов. Биодоступность при приеме внутрь составляет 30%. Максимальная концентрация достигается через 3,5 ч. $t_{1/2}$ у здоровых добровольцев составляет 6,3 ч, а у больных с тяжелыми заболеваниями печени – до 20 ч. Выводится через желудочно-кишечный тракт и почками. Препарат показан для предупреждения аллогенной трансплантации сердца, легких, печени, поджелудочной железы и других органов, при пересадке костного мозга; при аутоиммунных заболеваниях. При назначении препарата могут развиться: нарушение функции почек и печени, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, повышение АД, головная боль, парестезии, судороги, аллергические реакции, гиперплазия десен, тромбоцитопения, задержка калия и жидкости.

Такролимус по механизму действия и показаниям к применению близок к циклоспорину.

Тимоглобулин представляет собой препарат антител кролика к тимоцитам человека. Показан для профилактики и лечения реакций отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени, поджелудочной железы; для лечения апластической анемии. Препарат может вызвать следующие побочные эффекты: лихорадка, эритематозные и гнойничковые поражения кожи, тромбоцитопения, нейтропения, сывороточная болезнь. Анафилактоидные реакции, сопровождающиеся снижением АД, развитием синдрома шокового легкого, лихорадкой, уrtикарной сыпью, могут развиться во время или сразу после инфузий препарата. Данные симптомы отмечаются, главным образом, после первого введения, их частота снижается при повторном применении.

460 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Даклизумаб – препарат моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2). Подавляет ИЛ-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, угнетает синтез антител и иммунный ответ на антигены. Применяется для профилактики отторжения трансплантата при пересадке почек. Назначается в комбинации с циклоспорином и глюкокортикоидами. Даклизумаб может вызывать следующие побочные эффекты: затруднение дыхания, лихорадку, гипертензию или гипотензию, тахикардию, отеки на ногах, отек легкого, трепет, тошноту, инфекционные осложнения, гипергликемию, артритальгию, миалгию, головную боль, бессонницу, диспепсию, диарею.

Взаимодействие иммуносупрессорных средств с другими лекарственными средствами

Иммуносупрессорные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Азатиоприн	Аллопуринол	Уменьшение пресистемного метаболизма азатиоприна, повышение его биодоступности и токсичности
	Иммуносупрессоры (препараты глюкокортикоидов, циклофосфамида, циклоспорин, меркаптопурин)	Увеличивается риск развития инфекций и злокачественных новообразований
	Вакцины, содержащие живые или убитые вирусы	Уменьшение содержания антител при иммунизации больных, опасность развития вирусной инфекции
Циклоспорин	Препараты андрогенов Циметидин Даназол Дилтиазем Эритромицин Препараты эстрогенов Кетоконазол	Увеличение плазменной концентрации циклоспорина, повышение риска нефро- и гепатотоксичности
	Нестероидные противовоспалительные средства (особенно индометацин)	Усиление нефротоксичности
	Калийсберегающие диуретики Калийсодержащие препараты	Гиперкалиемия
	Иммуносупрессоры	Увеличение риска развития инфекции и лимфопролиферативных нарушений
	Вакцины, содержащие живые или убитые вирусы	Уменьшение содержания антител при иммунизации больных, риск развития вирусной инфекции
Иммуноглобулин антитимоцитарный	Циклоспорин	Чрезмерное усиление иммуносупрессии
	Живые вирусные вакцины	Риск развития генерализованных вирусных инфекций

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
			1 2 3 4
Азатиоприн (Azathioprinum)	Имуран	Таблетки по 0,05 г	Дозируют индивидуально с учетом патологии и переносимости препарата. Принимают перед сном после еды для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка и предупреждения тошноты и рвоты. Пропущенная доза: при приеме препарата 1 раз в сутки не следует принимать пропущенную дозу и двойные дозы; при приеме препарата несколько раз в день пропущенную дозу следует принять как можно скорее, в следующий прием можно принять двойную дозу. Необходимо посоветоваться с врачом, если пропущен прием более одной дозы в этот день. Лечение проводят под тщательным врачебным контролем и под контролем картины периферической крови
Циклоспорин (Cyclosporinum)	Сандиммун	Капсулы по 0,05 и 0,1 г; раствор для перорального применения, содержащий 0,1 г в 1 мл; концентрат для внутривенной инфузии (ампулы по 1 и 5 мл, содержащие по 0,05 г препарата в 1 мл)	Вводят внутривенно и внутрь. Пища увеличивает биодоступность препарата за счет повышения всасывания и уменьшения эффекта первого прохождения через печень. Раствор для перорального приема смешивают с молоком, соком комнатной температуры и сразу выпивают. Во избежание раздражения слизистой ЖКТ препарат принимают после еды. Избегают употребления пищи, богатой калием (картофель, капуста, изюм, курага) из-за риска гиперкалиемии. Сок из грейпфрутов повышает всасывание препарата. Пропущенная доза: следует принять пропущенную дозу как можно скорее, если не прошло 12 ч и не принимать ее вообще, если близок прием следующей дозы препарата. Не следует принимать двойные дозы
Иммуноглобулин антитимоцитарный (Antithymocyte immunoglobulinum)	Тимоглобулин	Флаконы с лиофилизованным порошком для инъекций, содержащие по 0,025 г, в комплекте с растворителем	Дозируют индивидуально в зависимости от показаний, возраста и массы тела пациента. Назначают под тщательным врачебным контролем
Даклизумаб (Daclizumab)	Зенапакс	Концентрированный раствор для инфузий 0,5% по 5 мл (1 мл – 5 мг).	Приготовленный раствор для внутривенного введения можно хранить в течение суток в холодильнике или в течение 4 ч при комнатной температуре.

Окончание таблицы

1	2	3	4
		Во флаконе 25 мг	Первое введение проводят за 24 ч до трансплантации, вторую и последующие дозы назначают с интервалом в 14 дней, курс – 5 доз. Время введения последующих доз не должно отличаться от запланированного более чем на 1 день в обе стороны. Лечение сочетают с назначением циклоспорина и кортико-стероидов

35.2. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ)

Средства, стимулирующие процессы иммунитета (иммуностимуляторы) применяют при иммунодефицитных состояниях, хронических вяло текущих инфекциях, а также при некоторых онкологических заболеваниях.

35.2.1. Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги

Тималин, тактивин, миелопид, имунофан

Тималин и тактивин представляют собой комплекс полипептидных фракций из тимуса (вилочковой железы) крупного рогатого скота. Являются препаратами первого поколения из данной группы. Препараты восстанавливают количество и функцию Т-лимфоцитов, нормализуют соотношение Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций и реакции клеточного иммунитета, повышают активность естественных киллеров, усиливают фагоцитоз и продукцию лимфокинов.

Показания к применению препаратов: комплексная терапия заболеваний, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета – острые и хронические гнойные и воспалительные процессы, ожоговая болезнь, трофические язвы, угнетение кроветворения и иммунитета после лучевой и химиотерапии. При использовании препаратов могут возникать аллергические реакции.

Миелопид получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней). В его состав входят 6 миелопептидов (МП), каждый из которых обладает определенными биологическими функциями. Так, МП-1 усиливает активность Т-хелперов, МП-3 стимулирует фагоцитарное звено иммунитета. Механизм действия препарата связан со стимуляцией пролиферации и функциональной активности В- и Т-клеток. Выпускается в виде стерильного порошка по 3 мг во флаконах. Миелопид применяют в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета, для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм, перенесенного остеомиелита, при неспецифических легочных заболеваниях, хронических пиодермиях. Побочные эффекты препарата – головокружение, слабость, тошнота, гиперемия и болезненность в месте введения.

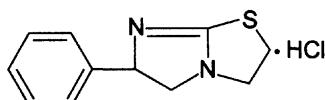
Имунофан представляет собой синтетический гексапептид (аргинил-аспрагил-лизил-валил-тироэил-аргинин). Препаратор стимулирует образование ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками, повышает чувствительность лимфоидных клеток к этому лимфокину, снижает продукцию ФНО, оказывает регулирующее влияние на выработку медиаторов иммунитета (воспаления) и иммуноглобулинов.

Выпускается в виде 0,005% раствора. Применяется при лечении иммунодефицитных состояний.

Все препараты этой группы противопоказаны беременным, миелопид и имунофан противопоказаны при наличии резус-конфликта матери и плода.

35.2.2. Синтетические препараты

Левамизол, полиоксидоний



Левамизол

Левамизол является производным имидазола, используется как противоглистное и иммуномодулирующее средство. Препарат регулирует дифференцировку Т-лимфоцитов. Левамизол увеличивает реакцию Т-лимфоцитов на антигены и митогены, увеличивает продукцию лимфокинов, усиливает цитотоксичность Т-клеток, кооперацию Т-клеток с В-лимфоцитами, что способствует синтезу иммуноглобулинов.

Полиоксидоний – синтетическое водорастворимое полимерное соединение. Препарат обладает иммуностимулирующим и детоксицирующим действием, увеличивает иммунную резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Полиоксидоний активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные киллеры, повышая их функциональную активность при исходно сниженных показателях.

35.2.3. Препараты микробного происхождения и их аналоги

Иммуностимуляторы микробного происхождения представляют собой обладающие иммуностимулирующим действием очищенные бактериальные лизаты (бронхомунал), бактериальные рибосомы и их комбинации с мембранными фракциями (рибомунил), липополисахаридные комплексы (продигиозан), фракции мембран бактериальных клеток (ликопид).

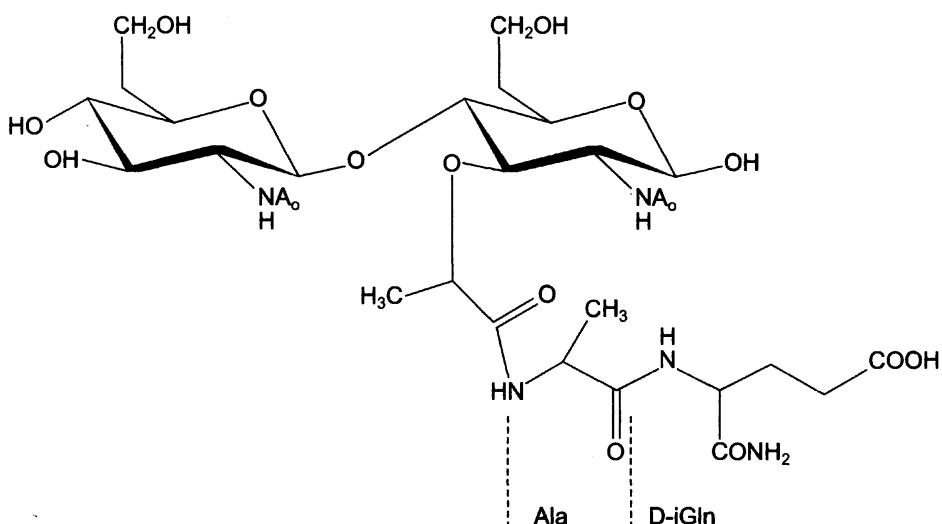
Бронхомунал представляет собой лиофилизированный лизат бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей. Препарат стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет. Повышает число и активность Т-лимфоцитов (Т-хелперов), естественных киллеров, увеличивает концентрацию IgA, IgG и IgM в слизистой оболочке дыхательных путей, усиливает выработку цитокинов: гамма-интерферона, ФНО, ИЛ-2. Бронхомунал применяют при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, резистентных к терапии антибиотиками.

Рибомунил является рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Входящие в состав препарата рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, и вызывают в организме образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны стимулируют неспецифический иммунитет.

464 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

цифический иммунитет путем усиления фагоцитарной активности и стимуляции факторов неспецифической резистентности. Рибомунил применяется при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей (хронический бронхит, трахеит, пневмония) и ЛОР-органов (отит, ринит, синусит, фарингит, ангина и др.) Из побочных эффектов возможна гиперсаливация.

Продигиозан представляет собой высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Vac. prodigiosum*. Препарат усиливает неспецифическую и специфическую резистентность организма, преимущественно стимулирует В-лимфоциты, увеличивая их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Активирует фагоцитоз и киллерную активность макрофагов. Усиливает продукцию гуморальных факторов иммунитета – интерферонов, лизоцима, комплемента, особенно при местном назначении в ингаляциях. Применяют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся снижением иммунологической реактивности: при хронических воспалительных процессах, в послеоперационном периоде, при лечении антибиотиками хронических заболеваний, при вяло заживающих ранах, лучевой терапии. Препарат применяют внутримышечно и ингаляционно.



Ликопид

Ликопид по химической структуре является аналогом продукта микробного происхождения – полусинтетическим глюкозаминилмурамилдипептидом – основным структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Оказывает иммуномодулирующий эффект.

35.2.4. Интерфероны

Препараты интерферонов классифицируют по типу активного компонента на альфа, бета и гамма, по способу получения на:

а) природные:

Интерферон альфа, интерферон бета, интерферон альфа-Н1;

б) рекомбинантные:

Интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2б, интерферон бета-1б.

Природные интерфероны получают в культуре клеток лейкоцитов донорской крови (в культуре лимфобластоидных и других клеток) под воздействием вируса-индуктора.

Рекомбинантные интерфероны получают генно-инженерным методом – путем культивирования бактериальных штаммов, содержащих в своем генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена интерферона человека.

Интерфероны оказывают противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Как противовирусные средства препараты интерферона наиболее активны при лечении герпетических заболеваний глаз (местно в виде капель, субконъюнктивально), простого герпеса с локализацией на коже, слизистых оболочках и гениталиях, опоясывающего лишая (местно в виде мази на гидрогелевой основе), острого и хронического вирусного гепатита В и С (парентерально, ректально в суппозиториях), при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (интраназально в форме капель). При ВИЧ-инфекции препараты рекомбинантного интерферона нормализуют иммунологические параметры, снижают остроту течения заболевания более чем в 50% случаев, вызывают уменьшение уровня виремии и содержания сывороточных маркеров заболевания. При СПИДе проводят комбинированную терапию с азидотимидином.

Противоопухолевое действие препаратов интерферона связано с антипопролиферативным эффектом и стимуляцией активности естественных киллеров. Как противоопухолевые средства применяются интерферон альфа, интерферон альфа 2a, интерферон альфа –2b, интерферон альфа- N1, интерферон бета.

В качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе применяется интерферон бета-1b.

Интерферон альфа представляет собой один из трех видов интерферонов, который продуцируется в основном лейкоцитами. Максимальная концентрация в плазме определяется через 1–6 ч, затем уровень в крови постепенно падает до его полного исчезновения через 18–36 ч. При внутривенном введении концентрация постепенно снижается ниже минимальной в течение 24 ч. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится почками.

Интерферон альфа - 2a – рекомбинантный высокоочищенный стерильный белок, содержащий 165 аминокислот, идентичен человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2a. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. После внутримышечного введения максимальная концентрация отмечается через 3,8 ч, после подкожного введения – через 7,3 ч. Выводится в основном почками. $t_{1/2}$ составляет 5,1 ч.

Интерферон альфа - 2b – человеческий рекомбинантный интерферон. В качестве стабилизатора содержит человеческий альбумин. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. При местном применении не обнаруживается в крови. При распылении в дыхательных путях определяется в легочной ткани и в небольшом количестве в крови. При внутримышечном введении 70% поступает в системный кровоток. В организме биотрансформируется преимущественно в почках и в незначительной степени в печени, выводится почками.

Интерферон альфа - N1 – природный интерферон, представляет собой смесь различных подтипов человеческого интерферона альфа. После внутримышечного введения максимальные концентрации определяются в плазме через 4–8 ч. Биотрансформируется в почках, $t_{1/2}$ при внутривенном введении составляет

466 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

около 8 ч. Препарат применяют при волосатоклеточном лейкозе, хроническом гепатите В.

Интерферон бета – природный человеческий фибробластный интерферон. Представляет собой видоспецифичный гликопротеин с молекулярной массой порядка 20 000 дальтон. Оказывает противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие. При внутримышечном введении максимальная концентрация достигается через 3–15 ч, затем снижается с постоянной скоростью. $t_{1/2}$ составляет 10 ч.

Интерферон бета-1b представляет собой негликозилированную форму человеческого интерферона бета. Является стерильным лиофилизированным белковым продуктом, получаемым рекомбинантным способом. Биодоступность при подкожном введении составляет 50%, максимальная концентрация достигается через 1–8 ч при введении 0,5 мг препарата. $t_{1/2}$ 5 ч.

Интерферон бета-1b применяется для лечения рассеянного склероза. Препарат тормозит репликацию вирусов, снижает образование гамма-интерферона и активизирует функцию Т-супрессоров, ослабляя этим действие антител против основных компонентов миелина. Препятствует развитию воспалительных и деструктивных процессов в миелине.

Препараты интерферонов вызывают сходные побочные эффекты. Характерны – гриппоподобный синдром; изменения со стороны центральной нервной системы: головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, депрессия, бессонница, парестезии, трепор. Со стороны желудочно-кишечного тракта: потеря аппетита, тошнота; со стороны сердечно-сосудистой системы возможно проявление симптомов сердечной недостаточности; со стороны мочевыделительной системы – протеинурия; со стороны системы кроветворения – преходящая лейкопения. Также могут возникнуть сыпь, зуд, алопеция, временная импотенция, носовые кровотечения.

35.2.5. Индукторы интерферона (интерфероногены)

Индукторы интерферона – это препараты, усиливающие синтез эндогенного интерферона. Эти препараты имеют ряд преимуществ по сравнению с рекомбинантными интерферонами. Они не обладают антигенной активностью. Стимулированный синтез эндогенного интерферона не вызывает гиперинтерферонемии.

Амиксин относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям, является пероральным индуктором интерферона. Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Как противовирусное и иммуномодулирующее средство применяется для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, гепатита А, для лечения вирусных гепатитов, герпеса простого (в том числе урогенитального) и опоясывающего, при комплексной терапии хламидийных инфекций, нейровирусных и инфекционно-аллергических заболеваний, при вторичных иммунодефицитах. Препарат хорошо переносится. Возможны диспептические явления, кратковременный озноб, повышение общего тонуса, что не требует отмены препарата.

Полудан представляет собой биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот (в эквимолярных соотношениях). Препарат оказывает выраженное ингибирующее влияние на вирусы простого герпеса. Применяется в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву. Препарат назначают взрослым для лечения вирусных заболеваний глаз: герпетических и адено-вирусных конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератитов и

кератоиридоцикличитов (кератоувеитов), иридоцикличитов, хориоретинитов, невритов зрительного нерва.

Побочные эффекты возникают редко и проявляются развитием аллергических реакций: зуд и ощущение инородного тела в глазу.

Ц и к л о ф е р о н – низкомолекулярный индуктор интерферона. Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Циклоферон эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ и др. Обладает антихламидийным действием. Эффективен при системных заболеваниях соединительной ткани. Установлено радиозащитное и противовоспалительное действие препарата.

35.2.6. Интерлейкины

А льдеслейкин – рекомбинантный негликозилированный аналог интерлейкина-2 (ИЛ-2). Оказывает иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Активирует клеточный иммунитет. Усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и ИЛ-2-зависимых клеточных популяций. Повышает цитотоксичность лимфоцитов и клеток-киллеров, которые распознают и уничтожают клетки опухоли. Усиливает продукцию гамма-интерферона, ФНО, ИЛ-1. Применяется при раке почек.

Б е т а л е й к и н – рекомбинантный человеческий интерлейкин-1 бета. Стимулирует лейкопоэз и иммунную защиту.

35.2.7. Колониестимулирующие факторы (см. также разд. 26.2)

М ол гра м о ст и м (Лейкомакс) – рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Представляет собой высокоочищенный водорастворимый пептид, состоящий из 127 аминокислотных остатков. Стимулирует лейкопоэз, обладает иммунотропной активностью. Усиливает пролиферацию и дифференцировку предшественников, увеличивает содержание зрелых клеток в периферической крови, рост гранулоцитов, моноцитов, макрофагов. Повышает функциональную активность зрелых нейтрофилов, усиливает фагоцитоз и окислительный метаболизм, обеспечивающий механизмы фагоцитоза, повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток.

Ф ил гра ст и м (Нейпоген) – рекомбинантный препарат человеческого негликозилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Филграстим регулирует продукцию нейтрофилов и их поступление в кровь из костного мозга.

Л е ногра ст и м – рекомбинантный препарат человеческого гликозилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Представляет собой высокоочищенный протеин. Является иммуномодулятором и стимулятором лейкопоэза.

35.2.8. Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения

Препараты этой группы можно классифицировать по преимущественному содержанию определенных иммуноглобулинов:

- препараты, содержащие преимущественно антитела класса IgG (Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения и др.);

468 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

— препараты, содержащие антитела класса IgG, обогащенные антителами класса IgM и IgA (Пентаглобин);

— препараты, содержащие значительно более высокие концентрации антител класса IgG против определенных возбудителей — специфические гипериммунные иммуноглобулины (Цитотект, Гепатект).

И м м у н о г л о б у л и н н о р м а л ь н ы й ч е л о в е к а д л я в н у т р и в е н н о г о в в е д е н и я — препарат иммуноглобулина, содержащий преимущественно антитела класса IgG. Препарат показан при первичных и приобретенных иммунодефицитах, при иммунопатологических заболеваниях (тромбоцитопеническая пурпуря, болезнь Кавасаки).

П е н т а г л о б и н — поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека, обогащенный антителами класса IgM, содержит антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулинов (IgM — 12%, IgA — 12%, IgG — 76%). Препарат показан для комбинированной терапии тяжелых бактериальных инфекций (в сочетании с антибиотиками), сепсиса, профилактики инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гноино-септических заболеваний; для заместительной терапии при синдромах первичного и вторичного иммунодефицита.

Ц и т о т е к т — специфический гипериммунный иммуноглобулин для внутривенного введения, применяемый при цитомегаловирусной инфекции.

Г е п а т е к т — специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против гепатита В. Применяется для пассивной иммунизации. Показан для экстремальной профилактики гепатита В после ранения инфицированными медицинскими инструментами или непосредственного контакта слизистых оболочек с инфицированными биологическими жидкостями (кровь, плазма, сыворотка, слюна, моча и др.); для профилактики гепатита В у новорожденных, родившихся от матерей носителей HbsAg; для профилактики инфицирования трансплантата печени у HbsAg-положительного пациента; у лиц с повышенным риском заражения вирусом гепатита В.

Взаимодействие иммуностимулирующих средств с другими лекарственными средствами

Иммуностимулирующие средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Левамизол	Препараты глюкокортикоидов Цитостатики Иммунодепрессанты Нестероидные противовоспалительные средства	Усиление гематотоксичности (лейкопении, агранулоцитоза)
Препараты интерферонов	Иммуносупрессанты Цитостатики	Усиление гематотоксичности (лейкопении, агранулоцитоза)
	Циметидин Фенитоин Варфарин Теофиллин Диазепам Пропранолол	Замедление метаболизма препаратов, повышение их концентрации и токсичности
	Снотворные, седативные средства, опиоидные анальгетики	Усиление нейротоксического действия на ЦНС

Окончание таблицы

1	2	3
	Препараты глюкокортикоидов Нестероидные противовоспалительные средства	Ослабление биологической активности интерферона бета за счет угнетения синтеза простагландинов
Альдеслайкин	Бета-адреноблокаторы	Усиление артериальной гипотензии
	Глюкокортикоиды	Уменьшение эффекта альдеслайкина
Молграмостим	Лекарственные средства с высоким (более 85%) процентом связи с белками плазмы крови	Молграмостим уменьшает уровень альбуминов в крови, что может повысить свободную концентрацию назначаемых совместно с ним препаратов (необходимо уменьшение их дозы)
Иммуноглобулин нормальный человеческий	Живые вакцины	Может снижать эффективность активной иммунизации. Живые вирусные вакцины для парентерального применения не следует использовать в течение 30 дней после введения иммуноглобулина

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Тималин (Thymalinum)	Тималин	Флаконы, содержащие по 10 мг лиофилизированного стерильного порошка	Взрослым вводят по 5–20 мг 1 раз в день, курс 5–6 инъекций, при необходимости курс повторяют через 1–6 мес. Хранить в холодильнике
Миелопид (Myelopidum)	Миелопид	Флаконы, содержащие по 3 мг лиофилизированного стерильного порошка	Вводят подкожно по 3–6 мг 1 раз в день или через день, курс 3–5 инъекций. Хранить в холодильнике
Имунофан (Imunofanum)	Имунофан	0,005% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл	Вводят подкожно или внутримышечно по 0,05 мг (1 мл 0,005% раствора) 1 раз в сутки, курс 3–5 инъекций. Хранить в холодильнике
Левамизол (Levamisolum)	Декарис	Таблетки по 0,05 и 0,15 г	В качестве иммуностимулирующего средства обычно назначают в дозе 150 мг в сутки за 30–40 мин до приема пищи в течение 3 дней каждые 2 нед. Назначают под контролем анализов крови (не менее, чем 1 раз в 3 нед) для выявления лейкопении и агранулоцитоза. Пропущенная доза: не следует принимать в этот день пропущенную дозу, не принимать двойные дозы, необходимо посоветоваться с врачом. При лечении

Продолжение таблицы

1	2	3	4
			препаратором не рекомендуется употребление алкогольных напитков. В качестве антигельминтного средства назначают однократно перед сном взрослым в дозе 150 мг. Соблюдение диеты не требуется
Бронхомунал (Bronchomunal)	Бронхомунал II	Капсулы по 3,5 мг (Бронхомунал II для детей), и по 7 мг	Принимают внутрь утром натощак по 7 мг, курс 10–30 дней. С целью профилактики по 7 мг в день в течение 10 дней подряд в месяц, курс 3 мес (желательно начинать терапию каждый месяц в один и тот же день)
Рибомунил (Ribomunyl)	Рибомунил	Таблетки с одинарной дозой рибосомных фракций (0,25 мг); таблетки с тройной дозой рибосомных фракций (0,75 мг); пакетики гранулята с тройной дозой рибосомных фракций (0,75 мг) для приготовления раствора для приема внутрь	Принимают внутрь утром натощак по 3 таблетки с одинарной дозой, или по 1 таблетке (пакетику) с тройной дозой. Содержимое пакетика растворяют в стакане воды. Принимают 4 дня в неделю в течение 1 мес, затем по 4 дня каждого месяца в течение 5 мес. Пропущенная доза: не следует принимать в этот день пропущенную дозу, не принимать двойные дозы, необходимо посоветоваться с врачом
Ликопид (Licopidum)	Ликопид	Таблетки по 1 и 10 мг	Внутрь (таблетку 10 мг), сублингвально (таблетки 1мг) за 30 мин до еды, натощак. Повышение температуры тела до 38°C не требует отмены препарата. Пропущенная доза: не следует принимать в этот день пропущенную дозу, не принимать двойные дозы, необходимо посоветоваться с врачом
Интерферон альфа (Interferon alfa)	Альфаферон	Раствор для инъекций в ампулах по 1 мл, содержащий 1; 3 или 6 млн МЕ	Применяют индивидуально с учетом нозологической формы и тяжести заболевания. Чаще вводят внутримышечно и подкожно (от 3 раз в неделю до ежедневного назначения). Продолжительность курса устанавливают индивидуально. Для лечения гриппа, ОРВИ применяют интраназально: в первые часы заболевания закапывают в каждый носовой ход по 3–4 капли каждые 15–20 мин в течение 3–4 ч, затем 4–5 раз в сутки в течение 3–4 сут. Для профилактики гриппа и ОРВИ – по 5 капель 2 раза в сутки до тех пор пока сохраняется опасность инфицирования.

Продолжение таблицы

1	2	3	4
			Данные предостережения следует учитывать при лечении любыми препаратами интерферонов. Терапию проводят под контролем анализов крови (лейкоцитарная формула), уровня печеночных ферментов и креатинина в плазме крови. При появлении лихорадки и головной боли эффективен парацетамол (0,5–1 г), возможно его профилактическое применение за 30 мин до инъекции. В случае появления серьезных побочных реакций следует немедленно обратиться к врачу. В начале терапии следует отказаться от потенциально опасных видов деятельности (вождение автомобиля и др.), требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций
	Реаферон	Ампулы с сухим веществом для инъекций, содержащие по 0,5; 1; 3 или 5 млн МЕ.	Вводят подкожно, внутримышечно, внутривенно и субконъюнктивально. Применяют индивидуально, в зависимости от показаний и схемы лечения. Растворы стабильны при хранении в холодильнике в течение 1 сут
Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b)	Инtron-А	Флаконы с лиофилизованным порошком для инъекций, содержащие по 3; 5; 10 млн МЕ	
Интерферон бета (Interferon beta)	Ребиф	Флаконы с лиофилизованным порошком для инъекций, содержащие по 3 млн МЕ, с растворителем (физиологический раствор); ампулы по 2 мл	Применяют индивидуально, в зависимости от показаний и схемы лечения
Тилорон (Tiloronum)	Амиксин	Таблетки по 0,125 г	С целью профилактики вирусных инфекций применяют по 1 таблетке (0,125 г) 1 раз в неделю в течение 4–6 нед. Для лечения принимают после еды по 1–2 таблетки (0,125–0,250 г) в сутки в течение 2 дней, затем по 1 таблетке через 48 ч (стандартная схема). Длительность курса (от 1 до 4 нед) зависит от заболевания. Препарат совместим со всеми группами

Продолжение таблицы

1	2	3	4
			противомикробных и противовирусных средств. Пропущенная доза: не следует принимать в этот день пропущенную дозу, не принимать двойные дозы, необходимо посоветоваться с врачом
Полудан (Poludanum)	Полудан	Флаконы с порошком для приготовления раствора для инъекций и инстилляций, содержащие по 0,0002 г (200 мкг), что соответствует 100 ЕД	Раствор, предназначенный для инстилляций (закапывания) в глаз, готовят путем растворения содержимого флакона (200 мкг порошка) в 2 мл дистиллированной воды. Готовый раствор может быть использован в течение 7 дней. Раствор закапывают в конъюнктивальный мешок больного глаза 6–8 раз в день, затем по мере стихания воспалительных явлений 3–4 раза в день. При отсутствии эффекта в течение 7 дней необходимо проконсультироваться с врачом. Сухой препарат во флаконах хранят в холодильнике. Раствор для инстилляций хранят в холодильнике не более 1 нед.
Циклоферон (Cycloferonum)	Циклоферон	Ампулы по 2 мл, содержащие 12,5% раствора; флаконы или ампулы, содержащие по 0,25 г лиофилизированного порошка; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 0,15 г; линимент 5% по 5 мл	Применяют внутримышечно и/или внутривенно, разовая доза 0,25–0,5 г, таблетки – внутрь за 30 мин до еды не разжевывая по 0,3–0,6 г, 1 раз в день по стандартной схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки в зависимости от заболевания. Схема лечения и курс определяются показанием к назначению. Препарат хранят в защищенном от света месте при комнатной температуре. Лечение гриппа и ОРВИ – по 2–4 таблетки 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем через день. Курс – 0,75–1,5 г (10–20 таблеток). Лечение начинают при первых симптомах заболевания. Линимент (при генитальном герпесе, уретритах, вагинитах) интравагинально, интрутравагинально по 5–10 мл в сутки, курс 10–15 дней
Альдеслейкин (Aldesleukin)	Пролейкин	Флаконы, содержащие лиофилизированный порошок, по 1,2 мг (18 млн МЕ в 1 мг)	Применяют в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 5 дней. Схема лечения определяется индивидуально. Применяют под тщательным контролем врача.

Окончание таблицы

1	2	3	4
			Препарат несовместим с 0,9% раствором хлорида натрия; для внутривенной инфузии используют 5% раствор глюкозы. Лицам обоего пола в период лечения следует использовать надежные методы контрацепции
Молграмостим (Molgramostim- mum)	Лейкомакс	Флаконы с лиофили- зированным порош- ком, содержащие по 50, 150, 400, 500, 700 и 1500 мкг	Вводят подкожно и внутривенно. Во время лечения обязателен конт- роль картины периферической крови
	Интра- глобин Ф	Ампулы с 5% раство- ром для инъекций по 10 мл и 20 мл, содер- жащие соответст- венно 0,5 г и 1,0 г. Флаконы с 5% раство- ром для инъекций по 50 мл и 100 мл, содер- жащие соответст- венно по 2,5 г и 5,0 г	Назначают внутривенно капельно. Режим дозирования и курс устано- вливают индивидуально, в зави- симости от показаний, тяжести за- болевания, состояния иммунной системы, индивидуальной перено- симости. Лиофилизованный порошок для инфузий растворяют в 0,9% раство- ре натрия хлорида, воды для инъек- ций, 5% растворе глюкозы непо- средственно перед употреблением
	Сандоглобу- лин	Флаконы с лиофили- зированным порош- ком для инфузий, со- д содержащие по 1; 3; 6 и 12 г	

35.3. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аллергия (от греч. *allos* – иной, *ergon* – действие) – состояние измененной ре-активности организма, проявляющееся в виде повышения его чувствительности к повторным воздействиям определенных веществ. В основе аллергии лежит им-мунный ответ, протекающий с повреждением тканей. Вещества, вызывающие аллергию, называют аллергенами. При действии на организм аллергенов форми-руется **аллергическая реакция** (реакция гиперчувствительности). Происходит это следующим образом.

При действии на организм чужеродных веществ – антигенов – активируется система гуморального иммунитета и образуются антитела (иммуноглобулины E, IgE), которые фиксируются на тучных клетках. При повторном попадании в орга-низм этого антигена происходит его взаимодействие с антителами IgE на поверх-ности тучных клеток (рис. 35.1). Это вызывает дегрануляцию тучных клеток и вы-делению из них медиаторов аллергии и воспаления: гистамина, брадикинина простагландинов, медленно реагирующей субстанции анафилаксии (лейкотриенов C₄, D₄, E₄), фактора активации тромбоцитов и др. В результате действия медиато-

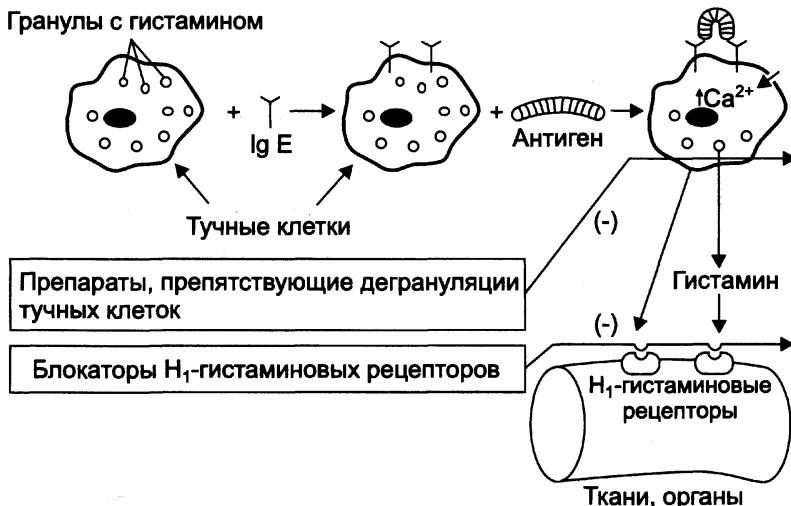


Рис. 35.1. Схема развития аллергической реакции немедленного типа и направленность действия противоаллергических средств.

ров аллергии на ткани и органы развиваются аллергические реакции, которые могут проявляться в виде бронхоспазма (см. разд. 17.4), расширения капилляров и покраснения кожи, увеличения проницаемости капилляров и развития отека, снижения артериального давления и т.д.

Реакции гиперчувствительности подразделяются на:

– реакции немедленного типа (проявляются через несколько минут после повторного контакта с аллергеном). К этому типу реакций относятся анафилактический шок; ангионевротический отек, сывороточная болезнь, крапивница, зуд, сенсальная лихорадка.

– реакции замедленного типа (проявляются через 2–3 сут и более). К этому типу реакций относятся реакция отторжения трансплантата, контактный дерматит, аутоиммунные реакции.

Лечение аллергических заболеваний (реакций немедленного типа) начинают с установления природы аллергена (пыльца растений, шерсть животных, лекарственные вещества, компоненты пищи) и прекращения контакта с ним.

Если природа аллергена не установлена и не удается избежать контакта с ним, используют лекарственные препараты, которые воздействуют на разные стадии развития аллергической реакции (противоаллергические средства).

В качестве противоаллергических средств назначают:

- антигистаминные препараты, блокирующие гистаминовые H₁-рецепторы;
- средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток;
- глюкокортикоиды;
- симптоматические средства.

Подавление иммуногенеза проводят препаратами из группы иммуносупрессоров (при аллергических реакциях замедленного типа), см. разд. 35.1.

35.3.1. Антигистаминные средства

Гистамин является биогенным амином (образуется в организме путем декарбоксилирования аминокислоты гистидина). Содержится гистамин в тучных клетках, базофилах, лейкоцитах.

Гистамин является естественным лигандом специфических гистаминовых (H) рецепторов, локализованных в различных органах и тканях. Выделяют 3 подтипа гистаминовых рецепторов: H₁- , H₂- , H₃-рецепторы.

H₁-рецепторы локализованы в бронхах и кишечнике (при их возбуждении происходит сокращение гладких мышц этих органов), в кровеносных сосудах (происходит расширение сосудов). H₂-рецепторы находятся на париетальных клетках желудка (при их стимуляции повышается секреция хлористоводородной кислоты). В ЦНС присутствуют H₁- , H₂- и H₃-рецепторы.

В обычных условиях гистамин находится в организме в неактивном (связанном) состоянии, но при различных патологических состояниях (аллергические реакции, ожоги, обморожения) количество свободного гистамина резко увеличивается.

При этом гистамин вызывает спазм гладких мышц (включая мышцы бронхов), расширение кровеносных сосудов и снижение артериального давления, увеличение проницаемости капилляров и, вследствие этого, отек тканей. При внутрикожном и подкожном введении гистамина через несколько секунд на месте инъекции развиваются покраснение, местный отек, появляется чувство боли и зуда. В основе этих симптомов лежат местное расширение капилляров, увеличение сосудистой проницаемости и раздражение чувствительных нервных окончаний. Эти эффекты связаны в основном с возбуждением гистаминовых H₁-рецепторов.

Антигистаминные средства, блокирующие H₁-рецепторы, применяются при аллергических реакциях немедленного типа: крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, ангионевротическом отеке (отеке Квинке), аллергическом рините и др.

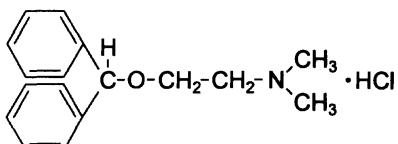
Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов:

дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол), мебгидролин (Диазолин), квифенадин (Фенкарол), хлоропирамин (Супрастин), прометазина гидрохлорид (Пипольфен), клемастин (Тавегил);

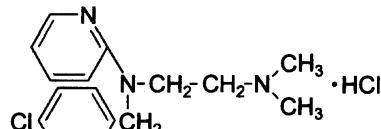
астемизол (Гисталонг), цетиризин (Зиртек), лоратадин (Кларитин).

Эти препараты блокируют H₁-гистаминовые рецепторы в органах и тканях и делают их нечувствительными к свободному гистамину. На высвобождение свободного гистамина они практически не влияют.

Химическая структура большинства блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов содержит группу диэтиламина:

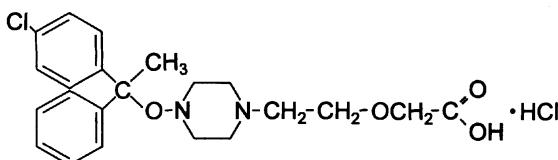


Дифенгидрамина гидрохлорид

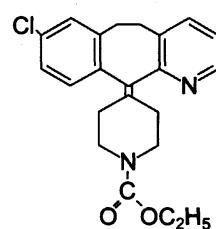


Хлоропирамин

Производные других химических структур:



Цетиризин



Лоратадин

476 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

Блокируя H₁-гистаминовые рецепторы, антигистаминные средства предупреждают, уменьшают или устраняют многие эффекты гистамина: увеличение проницаемости капилляров и развитие отека, гиперемию и зуд. На увеличение секреторной активности желез желудка эти препараты действия не оказывают.

По степени антигистаминной активности их можно расположить в следующем порядке: прометазин > клемастин > дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин.

Антигистаминные препараты подразделяются на 3 поколения (табл. 35.1). Препараты 1-го поколения наряду с антигистаминным действием обладают выраженным седативным эффектом и относительно небольшой продолжительностью действия (исключение составляет мебгидролин). Препараты 2-го и 3-го поколения оказывают более избирательное действие на гистаминовые рецепторы,

Таблица 35.1. Сравнительная характеристика блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов

Препараты	Холино-блокирующий эффект	Седативный эффект	Другие эффекты	Разовая доза	Продолжительность действия
I поколение					
Дифенгидрамин (Димедрол)	+	+	Снотворный Спазмолитический Противорвотный Местноанестезирующий	0,025–0,05 г	4–6 ч
Хлоропирамин (Супрастин)	+	+	Снотворный Спазмолитический Местноанестезирующий	0,025 г	4–6 ч
Клемастин (Тавегил)		+	Спазмолитический Местноанестезирующий	0,001 г	10–12 ч
Прометазин (Пипольфен)	+	+	Снотворный Противорвотный Потенцирование действия средств для наркоза, снотворных, анальгетиков Альфа-адреноблокирующий Местноанестезирующий	0,025 г	4–6 ч
Мебгидролин (Диазолин)	–	–	Противорвотный Потенцирование действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС Местноанестезирующий	0,05–0,1 г	> 24 ч
II поколение					
Астемизол (Гисманал)	–	–	Антисеротониновый	0,01 г	> 24 ч
III поколение					
Цетиризин (Зиртек)	–	–	–	0,01	24 ч
Лоратадин (Кларитин)	–	–	–	0,01	24 ч

действуют продолжительно и в более низких дозах; они отличаются меньшей лиофильностью, в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и практически не угнетают ЦНС (не оказывают седативного эффекта).

Необходимо учитывать, что медиаторами аллергии и воспаления являются и другие физиологически активные вещества (лейкотриены, брадикинин, простагландини и др.), в связи с чем антигистаминные препараты могут быть недостаточно эффективны. Антигистаминные препараты устраняют, в основном, острые проявления аллергических реакций, вызванных гистамином, и часто применяются в комплексе с другими лекарственными средствами.

Помимо антиаллергической активности антигистаминные препараты обладают рядом других свойств (см. табл. 35.1). В связи с этим их иногда используют в качестве седативных, снотворных средств.

Вводят препараты перорально, подкожно, внутримышечно, внутривенно. Следует иметь в виду, что некоторые из них обладают раздражающим действием при пероральном (квифенадин, мебгидролин), внутримышечном (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, прометазин) введении.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, как правило, хорошо переносятся. При применении препаратов, обладающих холиноблокирующей активностью, возможно появление сухости во рту, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, а обладающих седативным эффектом – сонливости, заторможенности. Препараты противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, во время беременности и лактации.

35.3.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток)

Препараты этой группы препятствуют высвобождению из тучных клеток гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии (этот эффект связывают с угнетением трансмембранныго тока ионов кальция и снижением их концентрации в тучных клетках). Применяются с профилактической целью в основном для предупреждения приступов бронхиальной астмы (см. разд. 17.4), а также при аллергическом рините. К препаратам этой группы относятся кромоглициевая кислота (Интал, Кромолин), недокромил натрий (Тайлед), кетотифен (Задитен).

К и с л о т а к р о м о г л и ц е в а я применяется в виде динатриевой соли, оказывает профилактическое действие у больных бронхиальной астмой. Для купирования острых приступов препарат неэффективен. Применяется для предупреждения приступов бронхиальной астмы, приступов бронхоспазма, вызванных холодом и физической нагрузкой, аллергических ринитов. Кромоглициевая кислота практически нерастворима в липидах и плохо всасывается при приеме внутрь, поэтому ее применяют ингаляционно. Вводят 4–6 раз в сутки.

Н е д о к р о м и л н а т р и й по действию и применению аналогичен кромоглициевой кислоте. Вводится ингаляционно 2–4 раза в сутки.

К е т о т и ф е н тормозит высвобождение медиаторов воспаления и аллергии, подавляет накопление эозинофилов в дыхательных путях, а также блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы. Применяется для предупреждения приступов бронхиальной астмы, аллергических кожных реакций, сенной лихорадки, аллергических ринитов. Препарат хорошо и полностью всасывается при пероральном применении, применяется в капсулах и таблетках 2 раза в день во время еды. Кетотифен обладает седативным действием и поэтому может вызывать сонливость

478 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

и замедление психомоторных реакций. Из других побочных эффектов следует отметить головокружение, сухость во рту, тромбоцитопению. Препарат противопоказан при беременности.

35.3.3. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов аллергии, в связи с чем они эффективны при аллергических реакциях немедленного типа (см. разд. 17.4 и 31.2.1). Применяют глюкокортикоиды в основном при тяжелых и средней тяжести аллергических реакциях (анафилактический шок, отек Квинке, сывороточная болезнь).

35.3.4. Симптоматические противоаллергические средства

Для купирования анафилактического шока (相伴 сопровождается падением артериального давления и бронхоспазмом) применяют эпинефрин (адреналин). Адреналин расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм (вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов), а также повышает артериальное давление (вследствие стимуляции альфа-адренорецепторов сосудов). При анафилактическом шоке адреналин вводят внутримышечно или внутривенно (см. разд. 9.1.1).

Для купирования бронхоспазма может использоваться аминофиллин (Эуфиллин), действующим началом которого является теофиллин, оказывающий миотропное спазмолитическое действие (см. разд. 17.4).

Взаимодействие противоаллергических средств с другими лекарственными средствами

Противоаллергические средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Дифенгидрамин Хлорпирамин Клемастин Прометазин	Средства, угнетающие ЦНС (наркозные, снотворные, наркотические анальгетики, алкоголь)	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Прометазин	Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта
Кетотифен	Средства, угнетающие ЦНС (наркозные, снотворные, наркотические анальгетики, алкоголь)	Усиление угнетающего действия на ЦНС

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Дифенгидрамина гидрохлорид (Diphenhydramini hydrochloridum)	Димедрол	Таблетки по 0,02 г, 0,03 г, 0,05 г; ампулы и шприцы-тюбики по 1 мл 1% раствора; свечи, содержащие по 0,005, 0,01, 0,015 и 0,02 г	Таблетки принимают после еды. Во время лечения следует воздержаться от вождения автомобиля и других видов деятельности, требующих быстрых реакций; необходимо исключить прием алкогольных напитков

Окончание таблицы

1	2	3	4
Хлоропирамин (Chorogutamini- num)	Супрастин	Таблетки по 0,025 г; ампулы по 1 мл 2% раствора	Пропущенную дозу следует при- нять как можно скорее, не следу- ет принимать ее вообще, если до приема следующей дозы не оста- лось времени, не принимать двой- ных доз
Прометазин (Promethazini hydrochloridum)	Дипразин Пипольфен	Таблетки по 0,005, 0,01, 0,025 г; драже по 0,025 и 0,05 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора	
Лоратадин (Loratadinium)	Кларитин	Таблетки по 0,01 г; си- роп, содержащий в 1 мл 0,001 г	Препарат принимают 1 раз в день
Кислота кромо- глициевая (Acidi cromogli- cicum)	Интал	Капсулы по 0,02 г	После ингаляции может возник- нуть кашель, в этом случае сле- дует принять стакан воды. Пропущенную дозу следует при- нять как можно скорее, оставши- еся дозы распределить через равные интервалы времени, не прини- мать двойных доз
Кетотифен (Ketotifenum)	Задитен	Капсулы и таблетки по 0,001 г; сироп, содер- жащий 1 мл 0,0002 г	Препарат принимают внутрь ут- ром и вечером во время еды. Сле- дует исключить прием алкоголя. Пропущенную дозу следует при- нять как можно скорее, не следу- ет принимать ее вообще, если до приема следующей дозы не оста- лось времени, не принимать двой- ных доз

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Для профилактики и лечения инфекционных болезней используются противомикробные средства – вещества, оказывающие губительное действие на микрорганизмы.

Среди противомикробных веществ различают антисептические, дезинфицирующие и химиотерапевтические средства.

К антисептическим средствам относятся препараты, применяемые для обеззараживания кожи, слизистых оболочек, ожоговых и раневых поверхностей. Отдельные антисептики используют при инфекциях мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта.

Дезинфицирующими средствами называют вещества, применяемые для воздействия на микроорганизмы, находящиеся в окружающей человека среде: в помещениях, на одежде, предметах ухода за больными, в выделениях

инфекционных больных (гной, мокрота, фекалии и т. п.). Таким образом, различие между антисептическими и дезинфицирующими средствами заключается в способах их применения. В остальном, между этими веществами нет принципиальных различий. Многие препараты в соответствующих концентрациях могут применяться и как антисептические, и как дезинфицирующие средства. Кроме того, антисептики и дезинфицирующие вещества проявляют активность в отношении большинства видов микроорганизмов, простейших и грибов, находящихся на разных стадиях развития, что свидетельствует о малой избирательности действия этих веществ на микрофлору. Большинство антисептиков и дезинфицирующих веществ обладают высокой токсичностью для человека, т.е. действуют неизбирательно.

Химиотерапевтическими средствами называют вещества, которые применяются преимущественно для воздействия на возбудителей инфекционных заболеваний, находящихся во внутренних средах человеческого организма. В отличие от антисептических и дезинфицирующих веществ, химиотерапевтические средства имеют определенный спектр противомикробного и противопаразитарного действия и относительно менее токсичны для человека и животных. К химиотерапевтическим средствам относятся также лекарственные вещества, применяемые при злокачественных новообразованиях.

Глава 36.

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Антисептики и дезинфицирующие средства должны соответствовать следующим требованиям:

- обладать широким спектром действия в отношении микроорганизмов, простейших, вирусов, грибов и т.п.;
- оказывать быстрое и достаточно продолжительное действие, в том числе в средах с высоким содержанием белка и других биологических субстратов;
- антисептические средства не должны оказывать местного раздражающего и аллергического действия на ткани;
- дезинфицирующие средства не должны повреждать обрабатываемые предметы (вызывать эрозию металлов, изменять окраску и т.п.);
- антисептические и дезинфицирующие средства должны быть экономически доступными.

Антисептические и дезинфицирующие средства разнообразны по химической природе и происхождению, поэтому для удобства изложения их целесообразно подразделить на 10 групп:

1. Галогены и галогенсодержащие соединения

Хлорамин Б, Хлоргексидин, Монализон динатрия (Пантоцид), Раствор йода спиртовой, Йодофоры.

2. Окислители

Перекись водорода, Калия перманганат.

3. Кислоты и щелочи

Кислота борная, Раствор амиака.

4. Соли тяжелых металлов

Ртути дихлорид (сулема), Серебра нитрат (ляпис), Протаргол, Колларгол, Меди сульфат, Цинка сульфат.

5. Альдегиды и спирты

Раствор формальдегида (формалин), Гексаметилентетрамин (уротропин), Спирт этиловый.

6. Соединения ароматического ряда

Резорцин, Фенол (кислота карболовая), Деготь березовый, Ихтаммол (ихтиол).

7. Красители

Бриллиантовый зеленый, Метиленовый синий, Этаクリдина лактат.

8. Дeterгенты

Церигель, Роккал, Мыло зеленое.

9. Производные нитрофурана

Нитрофурал (фурацилин).

10. Препараты растительного происхождения

Новоиманин, Хлорофиллпт.

1. Галогены и галогенсодержащие соединения

Эта группа представлена препаратами, содержащими хлор и йод.

В водных растворах соединения хлора образуют хлорноватистую кислоту (HClO), дальнейшие превращения которой зависят от pH среды. При кислотной и нейтральной реакции хлорноватистая кислота распадается с освобождением атомарного хлора и кислорода, которые взаимодействуют с белками микробной клетки, что приводит к коагуляции последних. В щелочной среде хлорноватистая кислота диссоциирует с образованием гипохлоритного иона (ClO^-), который обладает свойствами окислителя.

Хлорамин Б – соединение, содержащее 25–29% активного хлора и обладающее антисептическими и дезодорирующими свойствами. Растворы хлорамина Б применяют для лечения инфицированных ран, для обеззараживания предметов ухода и выделений больных, для дезинфекции неметаллического инструментария.

Хлоргексидин является дихлорсодержащим производным бигуанида. Оказывает антибактериальное и фунгицидное действия. Применяют препарат для обработки операционного поля и рук хирурга, стерилизации хирургического инструментария, а также при гнойно-септических процессах (промывание операционных ран, мочевого пузыря и др.). При использовании препарата для обработки рук хирурга возможны сухость и зуд кожи, дерматиты.

Моналазон динатрия (пантотид) – хлорсодержащий препарат, применяемый главным образом для обезвреживания воды.

Соединения йода, как и хлорсодержащие вещества, вызывают коагуляцию белков микробной клетки. Применяются йодсодержащие соединения только как антисептики.

Раствор йода спиртовой – препарат, содержащий активный йод. Применяется как антисептик для обработки операционного поля перед хирургическими операциями, а также для обработки краев ран. Препарат оказывает сильное раздражающее действие на кожу и может вызывать химические ожоги кожи.

Раствор Люголя представляет собой раствор йода в водном растворе калия йодида. В качестве антисептика применяется для смазывания слизистых оболочек при воспалительных и инфекционных поражениях зева, глотки и гортани.

В медицинской практике применяют комплексные соединения йода с высокомолекулярными поверхностно-активными веществами – йодофоры (Йодинол, Йодонат, Йодовидон, Йодопирон). В качестве поверхностно-активных веществ

482 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

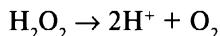
используют поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и др. Преимущества йодофоров перед спиртовым раствором йода состоят в том, что они растворимы в воде, оказывают более продолжительное действие, не раздражают кожу и не оставляют следов окраски.

Йодинол и йодовидон применяются для обработки слизистых оболочек рта и носоглотки (смачивания, промывания, орошения), при лечении инфицированных ран и ожогов (примочки). Йодонат и йодопирон – для обработки рук хирурга и операционного поля.

2. Окислители

К данной группе относятся вещества, которые, разлагаясь, выделяют молекулярный или атомарный кислород, окисляющий различные биологические молекулы, в частности, белки микробных клеток, вызывая, таким образом, гибель микроорганизмов. Вещества, выделяющие атомарный кислород, обладают более высокой антисептической активностью.

Перекись водорода при контакте с тканями под влиянием содержащегося в них фермента каталазы разлагается с выделением молекулярного кислорода:



Однако антимикробная активность молекулярного кислорода незначительна. Большее значение в данном случае имеет выделение пузырьков и образование пены, что способствует механическому очищению раны, язв, полости. Перекись водорода действует так же, как местное кровоостанавливающее средство. Применяют растворы перекиси водорода при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки ротовой полости и горла, для обработки гнойных ран и т.п.

Калия перманганат оказывает выраженное противомикробное, а также дезодорирующее действие за счет отщепления атомарного кислорода:



Марганца окись оказывает вяжущее действие. В больших концентрациях калия перманганат оказывает раздражающее и прижигающее действие. Растворы калия перманганата применяют для промывания ран, полоскания полости рта и горла, смазывания язвенных и ожоговых поверхностей, для спринцеваний и промываний в гинекологической и урологической практике. Растворы калия перманганата применяют также для промывания желудка, при отравлениях, вызванных приемом внутрь морфина, кодеина, фосфора и др.

3. Кислоты и щелочи

Механизм противомикробного действия веществ этой группы связан с изменением pH среды, приводящим к денатурации белка протоплазмы микробной клетки. В медицинской практике обычно используются следующие препараты:

Кислота борная применяется в виде растворов для промывания глаз, а также при некоторых кожных заболеваниях. Кислота борная входит в состав многих готовых лекарственных форм («Фукорцин», «Бороментол» и др.).

Раствор аммиака (нашатырный спирт) применяется для обработки рук хирурга. Кроме того, препарат используется для рефлекторной стимуляции дыхательного центра.

4. Соли тяжелых металлов

Механизм антимикробного действия солей тяжелых металлов в низких концентрациях связан с блокированием сульфидрильных групп ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

В больших концентрациях соли тяжелых металлов оказывают выраженное местное действие. В зависимости от характера металла и кислотного остатка, от концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости местное действие этих веществ может быть вяжущим, раздражающим или прижигающим.

Механизм местного действия солей тяжелых металлов обусловлен их способностью реагировать с белками тканей. В результате такого взаимодействия белки денатурируются и образуют с ионами металлов альбуминаты. При этом, если происходит частичная денатурация белков только в самых поверхностных слоях тканей, образуется пленка, ткань уплотняется, воспаление уменьшается. Такое действие называется вяжущим. При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. В случае денатурации белков, охватывающей значительную массу ткани и вызывающей ее некроз, возникает прижигающее действие.

По силе противомикробного и местного действия тяжелые металлы могут быть расположены в следующем порядке: Hg, Ag, Cu, Zn, Bi, Pb.

В медицинской практике применяются препараты ртути, серебра, меди и цинка.

Препараты ртути

Ртути дихлорид (сулема) – легко диссоциирующее и хорошо растворимое в воде соединение, оказывающее выраженное противомикробное и местное раздражающее действие. Применяется для дезинфекции белья, предметов ухода за больными и т. п. Обладает высокой токсичностью для человека. Легко всасываясь через кожу и слизистые оболочки, может вызвать тяжелые отравления.

Нерастворимые в воде соединения ртути (ртути амидохлорид и ртути окись желтая), обладающие меньшей токсичностью и менее выраженным раздражающим действием на кожу, применяются при гнойно-воспалительных поражениях кожи и инфекционных заболеваниях глаз.

Препараты серебра

Серебра нитрат (ляпис) наряду с противомикробными свойствами, обладает в малых концентрациях (до 2%) вяжущим, а в больших (5% и более) – прижигающим действием. Применяется для лечения кожных язв, эрозий, а также при поражениях слизистых оболочек глаз (трахома, конъюнктивит). Концентрированные растворы используют для прижигания избыточных грануляций и бородавок.

Протаргол (серебра протеинат) и коллаген (серебро коллоидное) – не-диссоциирующие органические соединения серебра, обладающие антисептическими, вяжущими и противовоспалительными свойствами. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Применяются для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, в глазной практике при конъюнктивите, блефарите и т.п. В связи с наличием более эффективных антибактериальных средств препараты серебра широкого применения в настоящее время не имеют.

Препараты меди и цинка

Меди сульфат (médный купорос) и цинка сульфат применяются как антисептические и вяжущие средства в виде растворов при воспалительных нарушениях слизистых оболочек глаза (конъюнктивит), горла (ларингит) и мочеиспускательного канала (уретрит).

5. Альдегиды и спирты

Вещества этой группы обладают способностью дегидратировать (обезвоживать) микробные клетки, вызывая тем самым коагуляцию белка, и, вследствие этого, — гибель микробных клеток.

Р а с т в о р ф о�мальдегида (формалин содержит 36,5–37,5% формальдегида). Препарат оказывает сильное противомикробное действие как на вегетативные формы, так и на споры. При местном действии на кожу раствор формальдегида оказывает дубящий эффект, в результате чего повреждаются потовые железы, что приводит к уменьшению потливости кожи. Раствор формальдегида применяется для дезинфекции инструментов, предметов ухода за больными и т. п. Растворы формальдегида используются также при повышенной потливости кожи.

Г е к с а м е т и л е н т е т р а м и н (уротропин) является пролекарством. При распаде гексаметилентетрамина в организме (в кислой среде) высвобождается формальдегид, оказывающий антисептическое действие. Применяется гексаметилентетрамин при инфекциях мочевыводящих путей, однако может вызвать их раздражение. В настоящее время, в связи с наличием более эффективных средств, препарат широкого применения не имеет.

С п и р т э т и л о в ы й оказывает выраженное противомикробное действие. Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки операционного поля и рук хирурга, а также как наружное антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т.п.

6. Соединения ароматического ряда

Ф е н о л (кислота карболовая) обладает сильным противомикробным действием в отношении вегетативных форм микроорганизмов; на споры влияет слабо. Растворы фенола применяются для дезинфекции предметов домашнего и больничного обихода, инструментов, белья и т. п.

Р е з о р ц и н применяют при кожных заболеваниях (экзема, себорея, зуд и т.п.).

Фенол и близкие к нему соединения содержатся в дегте березовом и ихтаммоле (ихтиоле).

Д е г о т ь б е р е з о в ы й — продукт перегонки коры березы. Препарат обладает антимикробным, инсектицидным и местнораздражающим действием. Применяют его при некоторых кожных заболеваниях (например, при экземе, псориазе и др.). Деготь березовый является составной частью мази Вилькинсона и линимента бальзамического по А.В. Вишневскому.

И х т а м м о л (ихтиол) — антисептик, получаемый при перегонке сланцев, являющихся остатками первобытных рыб.

Ихтиол обладает противомикробными и противовоспалительными свойствами. Применяется в составе мазей и паст при ожогах и некоторых кожных заболеваниях (рожистое воспаление, экзема и др.). При хронических заболеваниях прямой кишки и воспалительных поражениях женских половых органов ихтиол применяется в виде суппозиториев.

7. Красители

Эта группа занимает пограничное положение между антисептическими и химиотерапевтическими средствами, потому что красители действуют преимущественно на грамположительные бактерии, а также отличаются низкой токсичностью для человека. В белковой среде (гной, кровь) противомикробное действие красителей значительно снижается.

Классифицируют красители по химической структуре:

- Производное трифенилметана — бриллиантовый зеленый.

2. Производное фенотиазина – метиленовый синий.
3. Производное акридина – этакридина лактат.

Бриллиантовый зеленый является наиболее активным антисептиком из числа красителей. Водные и спиртовые растворы этого антисептика используются для обработки царапин, ссадин и т.п. В дерматологии растворы бриллиантового зеленого применяют при лечении пиодермий (гнойничковые заболевания кожи) и блефаритов (инфекционные поражения век).

Метиленовый синий применяют наружно в качестве антисептика при ожогах и пиодермии, а также внутрь – при инфекциях мочевыводящих путей.

Метиленовый синий обладает окислительно-восстановительными свойствами и может играть роль акцептора и донатора ионов водорода в организме. На этом основано его применение в качестве антидота при отравлениях цианидами, окисью углерода, сероводородом. При терапии отравлений указанными ядами растворы метиленового синего вводят внутривенно.

Этакридина лактат (риванол) оказывает противомикробное действие, главным образом, при инфекциях, вызванных стрептококками. Этакридина лактат применяют как наружное профилактическое и лечебное антисептическое средство в хирургической, гинекологической, урологической, офтальмологической и дерматологической практике.

8. Детергенты (от лат. *detergere* – очищать)

Детергенты – вещества, обладающие выраженной поверхностной активностью. При прибавлении этих веществ к воде они изменяют ее поверхностное натяжение и, тем самым, способствуют очищению кожи и различных предметов от жира, микроорганизмов и т.п., т.е. оказывают моющее действие.

Противомикробное действие этих соединений основано, с одной стороны, на их способности снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз (среда – оболочка микробной клетки), приводящее к нарушению транспорта ионов и веществ, необходимых для жизнедеятельности микробной клетки, с другой – снижением активности ряда ферментных систем микробной клетки.

Различают анионные (мыло зеленое) и катионные (церигель, роккал) детергенты. Катионные детергенты, по сравнению с анионными, обладают более выраженными моющими свойствами и превосходят последние по противомикробной активности.

Применяют детергенты для обработки рук хирурга, операционного поля и раневых поверхностей, для дезинфекции хирургических инструментов, предметов ухода за больными и т.п.

9. Производные нитрофурана

Антисептики, относящиеся к производным нитрофурана, характеризуются высокой противомикробной активностью и относительно малой токсичностью для человека, поэтому многие производные нитрофурана могут применяться не только как антисептики, но и как химиотерапевтические средства. Наибольшее распространение в качестве антисептика из препаратов данной группы получил нитрофурал (фурацилин).

Нитрофурал (фурацилин) применяют, главным образом, наружно для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания серозных и суставных полостей. Препарат не вызывает раздражения тканей.

10. Препараты растительного происхождения

Новоиманин – антибактериальный препарат, получаемый из зверобоя продырявленного. Действует преимущественно на грамположительные мик-

486 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Общая фармакология

роорганизмы. Применяется для лечения абсцессов, флегмон, инфицированных ран и т.п.

Хлорофилл-п – препарат, содержащий смесь хлорофиллов из листьев эвкалипта. Применяется местно при лечении ожогов и трофических язв и внутрь при стафилококковых инфекциях в кишечнике. При применении хлорофиллита возможны аллергические реакции.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В основе действия химиотерапевтических средств лежит принцип избирательного угнетения деления бактерий, простейших, вирусов, грибов, гельминтов и злокачественно трансформированных клеток без подавления пролиферации клеток макроорганизма.

Лечение инфекционных, паразитарных болезней и злокачественных новообразований химиотерапевтическими средствами обозначают термином «химиотерапия». Термин «химиотерапия» был предложен Паулем Эрлихом. Он определил ее как «использование лекарственных веществ, поражающих паразита и не причиняющих вреда организму хозяина».

При практическом применении химиотерапевтических средств необходимо соблюдать ряд правил (принципов химиотерапии), важнейшими среди которых являются следующие:

1. При химиотерапии нужно использовать только тот препарат, к которому чувствителен возбудитель данной инфекционной болезни. В связи с этим необходимо определить возбудителя заболевания и чувствительность возбудителя к химиотерапевтическому средству.

2. Лечение химиотерапевтическими средствами следует начинать как можно раньше после начала заболевания. В начале заболевания микробные клетки находятся в состоянии активного роста и являются наиболее чувствительными к действию препарата. Кроме того, раннее начало лечения ограничивает возможность распространения инфекции.

3. Необходимо выбрать путь введения препарата и соответствующие лекарственные формы с целью обеспечения наибольшего контакта химиотерапевтического средства с возбудителем заболевания.

4. Лечение начинают с ударных доз и продолжают максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервал между введениями отдельных доз препарата; при несоблюдении этого принципа может возникнуть обострение болезни и легче развивается лекарственная устойчивость микроорганизмов.

5. Необходимо правильно определить оптимальную продолжительность лечения, доводить курс лечения до конца во избежание рецидива болезни или перехода ее в хроническое течение.

6. Целесообразно проводить в ряде случаев комбинированную химиотерапию, так как это повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность развития устойчивых форм микроорганизмов.

7. При необходимости следует проводить повторные курсы лечения для профилактики рецидивов болезни.

Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях, по спектру действия классифицируют на следующие группы: антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противопротозойные и противоглистные.

Глава 37.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К антибактериальным химиотерапевтическим средствам относятся **антибиотики и синтетические антибактериальные средства**.

37.1. АНТИБИОТИКИ

Антибиотики – это химиотерапевтические вещества биологического происхождения, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов.

При классификации антибиотиков используют различные принципы.

В зависимости от источников получения, антибиотики разделяются на две группы: природные (биосинтетические), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами, и полусинтетические, получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков.

По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков:

1. β -лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы).

2. Макролиды и близкие к ним антибиотики.

3. Аминогликозиды.

4. Тетрациклины.

5. Полимиксины.

6. Полиены (противогрибковые антибиотики).

7. Препараты хлорамфеникола (левомицетина).

8. Гликопептидные антибиотики.

9. Антибиотики разных химических групп.

Характер (тип) действия антибиотиков может быть бактерицидным (фунги- или протозоацидным, в зависимости от возбудителя), под которым понимается полное разрушение клетки инфекционного агента, и бактериостатическим (фунги-, протозоастатическим), которое проявляется прекращением роста и деления его клеток.

Бактерицидный или бактериостатический характер влияния антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия. Установлено, что противомикробное действие антибиотиков развивается, в основном, как следствие нарушения:

1) синтеза клеточной стенки микроорганизмов;

2) проницаемости цитоплазматической мембранны микробной клетки;

3) внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;

4) синтеза РНК в микроорганизмах.

При сопоставлении характера и механизма действия антибиотиков (табл. 37.1), видно, что бактерицидный эффект оказывают преимущественно те антибиотики, которые нарушают синтез клеточной стенки, изменяют проницаемость цитоплазматической мембрани или нарушают синтез РНК в микроорганизмах. Бактериостатическое действие характерно для антибиотиков, нарушающих внутриклеточный синтез белка.

По спектру antimикробного действия антибиотики можно условно разделить на препараты широкого спектра действия (действующие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору: тетрациклины, левомицетин, аминогликозиды, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины) и препараты сравнительно

488 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Таблица 37.1. Механизм и характер антимикробного действия антибиотиков

Механизм действия	Антибиотики	Преимущественный характер антимикробного действия
Нарушение синтеза клеточной стенки	β-лактамиды Гликопептидные антибиотики Циклосерин Бацитрацин	Бактерицидный « « «
Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Полимиксины Полиеновые антибиотики	Бактерицидный «
Нарушение внутриклеточного синтеза белка	Макролиды Тетрациклины Линкозамиды Левомицетин Аминогликозиды	Бактериостатический « « « Бактерицидный
Нарушение синтеза РНК	Рифампицин	Бактерицидный

узкого спектра действия. Вторую группу в свою очередь можно разделить на антибиотики, действующие преимущественно на грамположительную микрофлору (биосинтетические пенициллины, макролиды) и антибиотики, действующие преимущественно на грамотрицательную микрофлору (полимиксины). Кроме того, различают противогрибковые и противоопухолевые антибиотики.

По клиническому применению выделяют основные антибиотики, с которых начинают лечение до определения чувствительности к ним микроорганизмов, вызвавших заболевание, и резервные, которые применяют при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

В процессе применения антибиотиков к ним может развиться устойчивость (резистентность) микроорганизмов, т.е. способность микроорганизмов размножаться в присутствии терапевтической дозы антибиотика. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Природная устойчивость связана с отсутствием у микроорганизмов «мишени» для действия антибиотика или недоступности «мишени» вследствие низкой проницаемости клеточной стенки, а также ферментативной инактивации антибиотика. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны.

Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Приобретенная устойчивость является либо результатом спонтанных мутаций в генотипе бактериальной клетки, либо связана с передачей плазмид от естественно-устойчивых бактерий к чувствительным видам.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

- 1) ферментативная инактивация препаратов;
- 2) модификация «мишени» действия антибиотиков;
- 3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки;
- 4) снижение проницаемости клеточной стенки бактерий;
- 5) формирование метаболического «шунта».

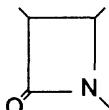
Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может иметь групповую специфичность, т.е. не только к применяемому препарату, но и к другим препаратам из той же химической группы. Такая устойчивость называется «перекрестной».

Соблюдение принципов применения химиотерапевтических средств позволяет уменьшить вероятность возникновения устойчивости.

Несмотря на то, что антибиотики характеризуются высокой избирательностью действия, тем не менее они оказывают целый ряд побочных эффектов аллергической и неаллергической природы.

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Бета-лактамные антибиотики – это лекарственные средства, имеющие в составе молекулы β -лактамный цикл: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.



β -лактамное кольцо

β -лактамный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении β -лактамного цикла бактериальными ферментами (β -лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие.

Все бета-лактамные антибиотики обладают бактерицидным эффектом, в основе которого лежит угнетение ими синтеза клеточной стенки бактерий. Антибиотики этой группы нарушают синтез пептидогликана-биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Пептидогликан состоит из полисахаридов и полипептидов.

В состав полисахаридов входят аминосахара-N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота. С аминосахарами связаны короткие пептидные цепи. Окончательную жесткость клеточной стенке придают поперечные пептидные цепочки, состоящие из 5 остатков глицина (пентаглициновые мостики). Синтез пептидогликана протекает в 3 стадии: 1) в цитоплазме синтезируются предшественники пептидогликана (ацетилмурамилпентапептид и ацетилглюкозамин), которые переносятся через цитоплазматическую мембрану с участием липидного транспортера, ингибируемого бацитрацином; 2) включение этих предшественников в растущую полимерную цепь; 3) образование поперечных связей между двумя соседними цепями в результате реакции транспептидирования, катализируемой ферментом-транспептидазой пептидогликана.

Процесс расщепления пептидогликана катализирует фермент-муреингидролаза, активность которого в нормальных условиях сдерживается эндогенным ингибитором.

Бета-лактамные антибиотики ингибируют:

а) транспептидазу пептидогликана, что приводит к нарушению образования пептидогликана;

б) эндогенный ингибитор, что приводит к активации муреингидролазы, расщепляющей пептидогликан.

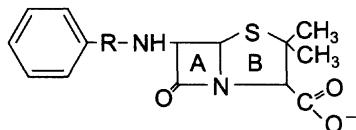
Бета-лактамные антибиотики малотоксичны для макроорганизма, так как мембранны клеток человека не содержат пептидогликана. Антибиотики этой группы эффективны преимущественно в отношении делящихся, а не «покоя-

490 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

щихся» клеток, поскольку в клетках, находящихся в стадии активного роста, синтез пептидогликана происходит наиболее интенсивно.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из 2 конденсированных колец: четырехчленного- β -лактамного (A) и пятичленного-тиазолидинового (B).



Общая структурная формула пенициллинов

Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка у аминогруппы 6-АПК.

Все пенициллины по способу получения можно разделить на природные (биосинтетические) и полусинтетические.

Природные пенициллины

Природные пенициллины produцируются различными видами плесневого гриба *Penicillium*.

Спектр действия природных пенициллинов включает преимущественно грамположительные микроорганизмы: грамположительные кокки (стрептококки, пневмококки; стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу), грамотрицательные кокки (менингококки и гонококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы; листерии), спирохеты (бледная трепонема, лептоспирры, боррелии), анаэробы (клостридины), актиномицеты.

Природные пенициллины применяют при тонзиллофарингите (ангина), скарлатине, роже, бактериальном эндокардите, пневмонии, дифтерии, менингите, гнойных инфекциях, газовой гангрене и актиномикозе. Препараты этой группы являются средствами выбора при лечении сифилиса и для профилактики обострений ревматических заболеваний.

Все природные пенициллины разрушаются β -лактамазами, поэтому их нельзя использовать для лечения стафилококковых инфекций, так как в большинстве случаев стафилококки вырабатывают такие ферменты.

Препараты природных пенициллинов классифицируют на:

1. Препараты для парентерального введения (кислотоустойчивые)

• Короткого действия

Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли.

• Длительного действия

Бензилпенициллин прокайн (Бензилпенициллина новокаиновая соль), Бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1), Бициллин-5.

2. Препараты для энтерального введения (кислотоустойчивые)

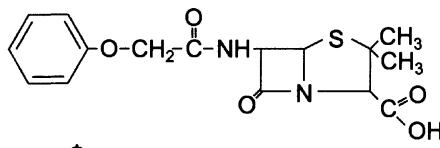
Феноксиметилпенициллин.

Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли являются хорошо растворимыми препаратами бензилпенициллина. Быстро всасываются в системный кровоток и создают высокие концентрации в плазме крови, что позволяет их применять при острых, тяжелопротекающих инфекционных процес-

сах. При внутримышечном введении препараты накапливаются в крови в максимальных количествах через 30–60 мин и практически полностью выводятся из организма через 3–4 ч, поэтому внутримышечные инъекции препаратов необходимо производить через каждые 3–4 ч. При тяжелых септических состояниях растворы препаратов вводят внутривенно. Бензилпенициллина натриевую соль вводят также под оболочки мозга (эндолюмбально) при менингитах и в полости тела – плевральную, брюшную, суставную (при плевритах, перитонитах и артритах). Подкожно применяют препараты для обкалывания инфильтратов. Бензилпенициллина калиевую соль нельзя вводить эндolumбально и внутривенно, так как освобождающиеся из препарата ионы калия могут вызывать судороги и угнетение сердечной деятельности.

Необходимость частых инъекций натриевой и калиевой солей бензилпенициллина послужила поводом для создания длительно действующих препаратов бензилпенициллина (депо-пенициллинов). Вследствие плохой растворимости в воде эти препараты образуют с водой суспензии и вводятся только внутримышечно. Депо-пенициллины медленно всасываются с места введения и не создают высоких концентраций в плазме крови, поэтому они применяются при хронических инфекциях легкой и средней тяжести.

К пролонгированным пенициллинам относятся бензилпенициллин с прокаином, или новокаиновая соль бензилпенициллина, которая действует 12–18 ч, бензатин бензилпенициллин (бициллин-1), действующий 7–10 дней, и бициллин-5, оказывающий противомикробное действие в течение 1 мес.



Феноксиметилпенициллин

Феноксиметилпенициллин по химическому строению отличается от бензилпенициллина наличием в молекуле феноксиметильной группы вместо бензильной, что придает ему устойчивость в кислой среде желудка и делает его пригодным для применения внутрь.

Природные пенициллины имеют ряд недостатков, главными из которых являются следующие: разрушение пенициллиназой, неустойчивость в кислой среде желудка (кроме феноксиметилпенициллина) и относительно узкий спектр действия.

Полусинтетические пенициллины

В процессе поиска более совершенных антибиотиков группы пенициллина на основе 6-АПК были получены полусинтетические препараты. Химические модификации 6-АПК проводились за счет присоединения различных радикалов к аминогруппе. Основные отличия полусинтетических пенициллинов от природных касаются кислотоустойчивости, устойчивости к пенициллиназе и спектра действия.

1. Препараты узкого спектра действия, устойчивые к действию пенициллиназы

- Изоксазоловые пенициллины

Оксациллин, Диклоксациллин.

2. Препараты широкого спектра действия, не устойчивые к действию пенициллиназы

- Аминопенициллины

Ампициллин, Амоксициллин.

492 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

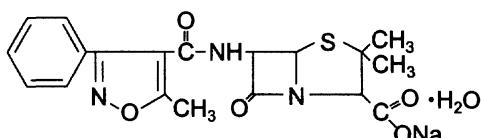
- **Карбоксипенициллины**

Карбенициллин, Карфециллин, Тикарциллин.

- **Уреидопенициллины**

Азлоциллин, Пиперациллин, Мезлоциллин.

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназы, отличаются от препаратов бензилпенициллина тем, что они эффективны при инфекциях, вызываемых пенициллиназообразующими стафилококками, поэтому препараты этой группы получили название «антистафилокковые» пенициллины. В остальном спектр действия соответствует спектру природных пенициллинов, но активность значительно ниже.



Оксациллин

Оксациллин устойчив в кислой среде желудка, но всасывается из желудочно-кишечного тракта всего на 20–30%. Значительная часть связывается с белками крови. Через ГЭБ не проникает.

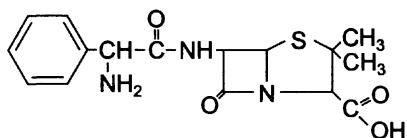
Препарат применяется внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Диклоксациллин отличается от оксациллина высокой степенью абсорбции из желудочно-кишечного тракта (40–45%).

Аминопенициллины отличаются от препаратов бензилпенициллина более широким спектром действия, а также кислотоустойчивостью.

Спектр действия аминопенициллинов включает как грамположительные микрородства, так и грамотрицательные (салмонеллы, шигеллы, кишечную палочку, некоторые штаммы протея, гемофильную палочку). Препараты этой группы не действуют на синегнойную палочку и пенициллиназообразующие стафилококки.

Аминопенициллины применяют при острых бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, бактериальном менингите, кишечных инфекциях, инфекциях желче- и мочевыводящих путей, а также для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка.



Ампициллин

Ампициллин из желудочно-кишечного тракта всасывается неполно (30–40%). В плазме крови незначительно (до 15–20%) связывается с белками. Плохо проникает через ГЭБ. Из организма выводится с мочой и желчью, где создаются высокие концентрации препарата. Препарат вводят внутрь и внутривенно.

Амоксициллин является производным ампициллина со значительно улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (биодоступность 90–95%) и создает более высокие концентрации в плазме крови. Применяется только внутрь.

В медицинской практике используют комбинированные препараты, содержащие разные соли ампициллина и оксациллина. К числу таких препаратов относятся ампиокс (смесь ампициллина тригидратом и натриевой соли оксациллина в соотношении 1:1) и ампиокс-натрий (смесь натриевых солей ампициллина и ок-

сациллина в соотношении 2:1). Эти препараты сочетают широкий спектр действия и устойчивость к пенициллиназе. В связи с этим ампиокс и ампиокс-натрий применяют при тяжело протекающих инфекционных процессах (сепсис, эндокардит, послеродовая инфекция и др.); при неустановленной антибиотикограмме и невыделенном возбудителе; при смешанной инфекции, вызванной грам-положительными и грамотрицательными микроорганизмами. Ампиокс применяется внутрь, а ампиокс-натрий вводится внутримышечно и внутривенно.

Главным достоинством карбокси- и уреидопенициллинов является активность в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), в связи с чем эти пенициллины называются «антисинегнойными». Основным показанием для препаратов этой группы являются инфекции, вызванные синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой (сепсис, раневые инфекции, пневмонии и др.).

Карбенициллин разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому вводится внутримышечно и внутривенно. Через ГЭБ не проникает. Около 50% препарата связываются с белками плазмы крови. Выводится преимущественно почками.

Карфециллин, в отличие от карбенициллина, кислотоустойчив и применяется внутрь. Тикарциллин активнее карбенициллина, особенно по влиянию на синегнойную палочку.

Уреидопенициллины в 4–8 раз превосходят карбоксипенициллины по активности в отношении синегнойной палочки. Вводятся парентерально.

Все полусинтетические пенициллины широкого спектра действия разрушаются бактериальными β -лактамазами (пенициллиназами), что значительно снижает их клиническую эффективность. Исходя из этого, были получены соединения, инактивирующие β -лактамазы бактерий. К ним относятся клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин и один из ингибиторов β -лактамаз. Такие препараты получили название «ингибиторзащищенных пенициллинов». В отличие от монопрепаратов, ингибиторзащищенные пенициллины действуют на пенициллинообразующие штаммы стафилококков, обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих β -лактамазы, а также эффективны в отношении бактероидов.

Фармацевтической промышленностью выпускаются следующие комбинированные препараты: амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксикилав, Аугментин), ампициллин/сульбактам (Уназин), пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).

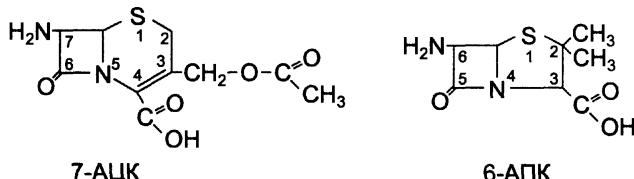
Препараты группы пенициллина малотоксичны и обладают большой широтой терапевтического действия. Однако они относительно часто вызывают аллергические реакции, которые могут проявляться в виде крапивницы, кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма и анафилактического шока. Аллергические реакции могут возникать при любом пути введения препарата, но наиболее часто наблюдаются при парентеральном введении. Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов пенициллина, а также во введении антигистаминных средств и глюкокортикоидов. При анафилактическом шоке внутривенно вводят адреналин и глюкокортикоиды.

Кроме того, пенициллины вызывают некоторые побочные эффекты неаллергической природы. К ним относится раздражающее действие. При приеме внутрь они могут вызывать тошноту, воспаление слизистой оболочки языка и ротовой полости. При внутримышечном введении могут быть болезненность и развитие инфильтратов, а при внутривенном – флегмиты и тромбофлебиты.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

К цефалоспоринам относится группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих в своей основе 7-аминоцефалоспорановую кислоту (7-АЦК).

По химическому строению основа этих антибиотиков (7-АЦК) имеет сходство с 6-АПК. Однако имеются и существенные различия: структура пенициллинов включает тиазолидиновое кольцо, а цефалоспоринов – дигидротиазиновое.



7-АЦК

6-АПК

Имеющиеся черты структурного сходства цефалоспоринов с пенициллинами предопределяют одинаковый механизм и тип антибактериального действия, высокую активность и эффективность, низкую токсичность для макроорганизма, а также перекрестные аллергические реакции с пенициллинами. Важными отличительными особенностями цефалоспоринов являются их устойчивость к пеницилланазе и широкий спектр antimикробного действия.

Цефалоспорины принято классифицировать по поколениям, внутри которых выделяют препараты для парентерального и энтерального введения (табл. 37.2).

Таблица 37.2. Классификация цефалоспоринов

Путь введения	Поколения цефалоспоринов			
	I	II	III	IV
Парентеральный (внутривенно, внутримышечно)	Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон	Цефепим Цефпиром
Пероральный	Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим- аксетил Цефаклор	Цефиксим	

Цефалоспорины I поколения

Цефалоспорины I поколения обладают широким спектром действия с преимущественным влиянием на грамположительную флору и сопоставимы по спектру и силе действия с аминопенициллинами. Основной особенностью препаратов этого поколения является их высокая антстафилококковая активность, в том числе против β-лактамазообразующих штаммов. Цефалоспорины I поколения действуют на некоторые грамотрицательные бактерии (кишечную палочку и клебсиеллы), но разрушаются β-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов. К препаратам I поколения первично резистентны синегнойная палочка, протей, энтерококки и бактериоиды.

Цефалоспорины I поколения применяются при тонзиллофарингите, инфекциях кожи и мягких тканей, а также для профилактики послеоперационных осложнений.

Цефазолин (Кефзол) при парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, но плохо – через ГЭБ. Создает высокие концентрации в плазме крови. Выделяется почками в неизмененном виде.

Цефалексин (Кефлекс) по спектру активности близок к цефазолину, но хуже действует на грамотрицательные бактерии. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. Терапевтическая концентрация в крови после однократного введения сохраняется в течение 4–6 ч.

Цефалоспорины II поколения

Цефалоспорины II поколения отличаются от препаратов I поколения более высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечной палочки, протея, сальмонелл, шигелл). Препараты этого поколения более устойчивы к действию β -лактамаз грамотрицательных бактерий. Как и цефалоспорины I поколения, не действуют на синегнойную палочку.

Цефалоспорины II поколения применяются при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии.

Цефуроксим (Кетоцеф) при парентеральном введении хорошо проникает во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ (при воспалении). Выводится преимущественно почками.

Цефуроксим-аксетил (Зиннат) – производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

Цефаклор – хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ не проходит. Выводится с мочой.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения отличаются высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку. Вместе с тем по действию на стафилококки, стрептококки и другие грамположительные бактерии цефалоспорины III поколения уступают препаратам I–II поколений. Все цефалоспорины этого поколения устойчивы к действию β -лактамаз грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к назначению цефалоспоринов III поколения включают инфекции разной локализации: верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, кишечные инфекции, сепсис, гонорея, менингит.

Цефотаксим (Клафоран) – основной представитель цефалоспоринов III поколения для парентерального введения. Препарат хорошо проникает в различные ткани и проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выделяется через почки. $T_{1/2}$ около 1 ч.

Цефтриаксон (Лонгацеф) по спектру активности сходен с цефотаксимом, но имеет более длительный $t_{1/2}$ (5–7 ч). Является средством выбора при гонорее.

Цефтазидим (Фортум) и **цефоперазон** (Цефобид) отличается высокой активностью в отношении синегнойной палочки, поэтому применяются преимущественно при инфекциях, вызванных этим возбудителем.

Цефалоспорины IV поколения

У цефалоспоринов IV поколения еще более широкий спектр антимикробного действия, чем у препаратов III поколения. Они более эффективны в отношении грамположительных кокков. Для них характерна более высокая устойчивость к действию β -лактамаз.

496 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Применяются цефалоспорины IV поколения при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, а также для лечения инфекций у пациентов с иммунодефицитом.

Цефепим (Максипим) и цефопером (Кейтен) при парентеральном введении хорошо проникают во многие органы и ткани, проникают через ГЭБ. Выводятся преимущественно в неизмененном виде через почки.

При применении цефалоспоринов возможно развитие аллергических реакций (крапивница, лихорадка, сывороточная болезнь, анафилактический шок). Больным, имеющим в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, не должны назначаться цефалоспорины. Из неаллергических осложнений возможно нарушение функции почек, что наиболее характерно для цефалоспоринов I поколения. В редких случаях цефалоспорины вызывают лейкопению. Для ряда цефалоспоринов, имеющих в структуре 4-метилтиотетразольное кольцо (цефоперазон и др.), характерно тетурамоподобное действие. При приеме пероральных цефалоспоринов могут возникать диспептические явления. При внутримышечном введении цефалоспоринов могут возникать инфильтраты, а при внутривенном – флебиты. При приеме цефалоспоринов следует учитывать возможность развития суперинфекции.

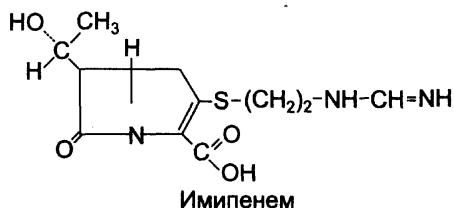
КАРБАПЕНЕМЫ

Имипенем, Тиенам, Меропенем

Карбапенемы относятся к группе β -лактамных антибиотиков. Они характеризуются более высокой устойчивостью к действию β -лактамаз и обладают широким спектром антибактериального действия, включая штаммы, устойчивые к цефалоспоринам III и IV поколений.

Карбапенемы являются резервными антибиотиками и применяются при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.

К группе карбапенемов относятся имипенем и меропенем.



Имипенем является производным тиенамицина, продуцируемого *Streptomyces cattleya*. Для медицинского применения выпускается комбинированный препарат, содержащий имипенем в сочетании со специфическим ингибитором дегидропептидазы-I почечных канальцев – циластатином. Такое сочетание тормозит метаболизм имипенема в почках и значительно повышает концентрацию неизмененного антибиотика в почках и мочевыводящих путях. Этот комбинированный препарат носит название «Тиенам».

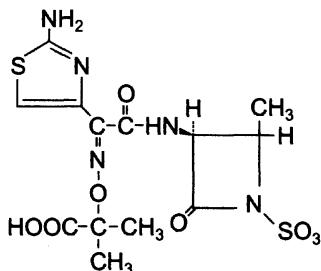
Тиенам вводится внутривенно. Хорошо проникает во многие органы и ткани, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. $t_{1/2}$ составляет 1 ч. При применении препарата возможны аллергические реакции, тошнота, рвота, судороги.

Меропенем (Меронем) в отличие от имипенема не разрушается дегидропептидазой почечных канальцев, поэтому применяется без ее ингибиторов. По остальным характеристикам близок к имипенему.

МОНОБАКТАМЫ

Азtreонам

Антибиотики этой группы имеют в своей структуре моноциклическое β -лактамное кольцо. Из монобактамов в медицинской практике применяется один антибиотик – азtreонам. Препарат проявляет высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий (кишечной и синегнойной палочек, протея, клебсиелл и др.) и не действует на грамположительные бактерии, бактероиды и другие анаэробы.



Азtreонам

Свообразие антимикробного спектра действия азtreонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β -лактамазам, продуцируемым грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается β -лактамазами грамположительных микробов и бактероидов.

Азtreонам является препаратом резерва и применяется при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, менингите, сепсисе, при неэффективности других антибактериальных средств. Вводят препарат внутримышечно или внутривенно. Из побочных эффектов отмечаются диспептические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль.

МАКРОЛИДЫ И БЛИЗКИЕ К НИМ АНТИБИОТИКИ

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами.

Макролиды классифицируют в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце (табл. 37.3).

Таблица 37.3. Классификация макролидов

Макролиды	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

Для антибиотиков-макролидов характерны следующие общие свойства:

1. Способность нарушать синтез микробных белков на уровне рибосом. Они связываются с 50S-субъединицей бактериальных рибосом и нарушают процесс образования пептидных связей (ингибируют процесс транслокации). Резистентность микроорганизмов к макролидам связана с изменениями структуры рецеп-

498 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

торов на 50S-субъединицах бактериальных рибосом, что нарушает связывание антибиотика с рибосомами.

2. Преимущественно бактериостатический тип действия. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококков, возбудителей коклюша и дифтерии.

3. Высокая активность в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм).

4. Способность проникать внутрь клеток и создавать высокие внутриклеточные концентрации.

5. Низкая токсичность для макроорганизма.

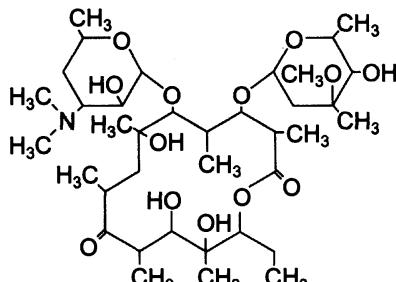
6. Отсутствие перекрестных аллергических реакций с бета-лактамными антибиотиками.

Спектр действия макролидов включает: грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки), грамположительные палочки (возбудители дифтерии, листерии), грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки), грамотрицательные палочки (легионеллы, хеликобактерии), хламидии, микоплазмы, спирохеты.

Таким образом, по спектру антимикробного действия макролиды напоминают препараты бензилпенициллина.

Макролиды применяются для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, пневмонии (в том числе – «атипичной», вызванной микоплазмами, хламидиями и легионеллами), коклюша, дифтерии, скарлатины, инфекций кожи и мягких тканей, хламидиоза, микоплазменной инфекции, инфекций полости рта, а также с целью круглогодичной профилактики ревматизма (при аллергии на пенициллины).

Эритромицин – природный макролид, продуцируемый *Streptomyces erythreus*. Препарат при назначении внутрь медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, частично разрушается в кислой среде желудка.



Эритромицин

В присутствии пищи биодоступность резко снижается. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Длительность действия 4–6 ч.

Олеандромицин продуцируется *Streptomyces antibioticus*. По спектру активности близок к эритромицину, но менее активен.

Рокситромицин (Рулид) и **кларитромицин** (Клацид) – полусинтетические 14-членные макролиды. Эффективны при применении внутрь. В отличие от эритромицина хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, при этом пища не влияет на абсорбцию препаратов. Создают высокие концентрации в тканях. Действуют более продолжительно. $t_{1/2}$ рокситромицина составляет 13 ч, кларитромицина – 3–4 ч.

Кроме вышеперечисленных показаний, кларитромицин применяется для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для профилактики и лечения атипичных микобактериозов при СПИДе.

Азитромицин (Сумамед) – полусинтетический 15-членный макролид, относится к подклассу азалидов, так как в макроциклическом кольце содержит атом азота. В отличие от эритромицина более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Создает самые высокие среди макролидов концентрации в тканях. Препарат имеет длительный $t_{1/2}$ (35–55 ч), что дает возможность назначать препарат один раз в сутки.

Спиромицин, джозамицин и мидекамицин – природные 16-членные макролиды. Препараты эффективны в отношении некоторых штаммов стрептококков и стафилококков, резистентных к эритромицину. Хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, при этом пища практически не влияет на биодоступность. Мидекамицина ацетат – полусинтетический антибиотик с улучшенной фармакокинетикой.

Побочное действие препаратов данной группы проявляется, в основном, аллергическими реакциями и диспептическими расстройствами.

ЛИНКОСАМИДЫ

Линкомицин, Клиндамицин

В группу линкосамидов входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог – клиндамицин.

Для антибиотиков-линкосамидов характерны следующие общие свойства:

- 1) способность ингибировать синтез белка в микробной клетке (действуют подобно макролидам);
- 2) преимущественно бактериостатический тип действия. В высоких концентрациях могут действовать бактерицидно на грамположительные кокки;
- 3) узкий спектр действия (преимущественно грамположительные кокки, включая пенициллиназообразующие штаммы стафилококков). Высокоактивны в отношении бактероидов – облигатных неспорообразующих анаэробов;
- 4) способность накапливаться в костной ткани и суставах;
- 5) быстрое развитие устойчивости микрофлоры;
- 6) отсутствие перекрестных аллергических реакций с бета-лактамными антибиотиками.

Линкосамиды применяются как резервные антистафилококковые препараты при тонзиллофарингите, пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также при инфекциях, вызванных бактероидами.

Линкомицин всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом пища нарушает абсорбцию препарата. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с желчью.

Клиндамицин (Далацин С) – более активен, чем линкомицин. В высоких дозах действует на токсоплазмы и плазмодии, поэтому дополнительными показаниями к применению являются тропическая малярия (в сочетании с хинином) и токсоплазмоз (в сочетании с пираметамином). У клиндамицина более высокая биодоступность, не зависящая от приема пищи.

При применении линкосамидов могут возникать диспептические расстройства, аллергические реакции.

Наиболее тяжелым побочным эффектом является псевдомембранный колит, который развивается в результате подавления неспорообразующей анаэробной флоры кишечника и размножения *Clostridium difficile*, продуцирующего энтеротоксины, вызывающие деструктивные изменения в стенке кишечника. Колит имеет тяжелое течение, развиваются язвы, вплоть до прободения кишечника и развития перитонита. Для лечения колита назначают внутрь ванкомицин или метронидазол, а также проводят дезинтоксикационную терапию.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

В основе молекулы аминогликозидов лежит циклический спирт-аминоциклический, к которому присоединены аминосахара. Группа аминогликозидов представлена природными и полусинтетическими препаратами, которые принято классифицировать по поколениям:

1. Аминогликозиды I поколения:

стрептомицин, неомицин, канамицин.

2. Аминогликозиды II поколения:

гентамицин, тобрамицин, сизомицин.

3. Аминогликозиды III поколения:

амикацин.

Все аминогликозиды близки по своим свойствам и различаются, главным образом, по активности, спектру действия, выраженности побочных эффектов и устойчивости микроорганизмов.

К общим свойствам аминогликозидов относятся следующие:

1) способность нарушать синтез белка в микробной клетке. Аминогликозиды связываются с 30S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, что нарушает движение рибосомы по нити матричной РНК. Аминогликозиды также нарушают процессы считывания кода мРНК, что приводит к синтезу функционально неактивных белков;

2) способность нарушать проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов;

3) бактерицидный тип действия;

4) потенцирование антибактериального действия пенициллинов и цефалоспоринов;

5) широкий спектр антибактериального действия с преимущественным влиянием на грамотрицательную флору;

6) высокая токсичность для человека, которая выражается в специфическом повреждении почек (нефротоксический эффект), слухового и вестибулярного аппарата (ототоксический эффект), угнетении нервно-мышечной передачи, проявляющимся ослаблением дыхания, снижением мышечного тонуса и двигательной функции;

7) сходные фармакокинетические свойства – аминогликозиды практически не всасываются из желудочно-кишечного тракта (высокогидрофильны), плохо проходят через гистагематические барьеры, практически не метаболизируются и выводятся почками в неизмененном виде, создавая в моче высокие концентрации.

Спектр действия аминогликозидов включает многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы: стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, протей, энтеробактерии, синегнойную палочку. Аминогликозиды I поколения оказывают угнетаю-

щее влияние на микобактерии туберкулеза, возбудителей туляремии и чумы. К аминогликозидам не чувствительны анаэробы, спирохеты и простейшие.

Применяют аминогликозиды при инфекциях различной локализации, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, при синегнойной инфекции, а также при туберкулезе, чуме, туляремии, бруцеллезе.

Аминогликозиды I поколения в настоящее время применяются ограниченно в связи с быстрым развитием устойчивости микрофлоры и высокой токсичностью.

Стрептомицин применяется для лечения туберкулеза и терапии ряда особо опасных инфекций (чума, туляремия) в комбинации с тетрациклином. Вводят препарат чаще всего внутримышечно. Оказывает выраженное ототоксическое действие.

Неомицин является самым ототоксичным аминогликозидом. Применяется внутрь для санации кишечника при подготовке к операциям на желудочно-кишечном тракте (неомицин не всасывается в кишечнике) и местно для лечения гнойных поражений кожи (пиодермии, инфицированные экземы и др.). Наружно неомицин иногда используют с глюкокортикоидами (входит в состав комбинированных мазей Локакартен-Н, Синалар-Н и др.). Для парентерального введения препарат не используют в связи с высокой токсичностью.

Канамицин применяется внутрь по тем же показаниям, что и неомицин, и парентерально для лечения туберкулеза.

Аминогликозиды II поколения высокоактивны в отношении синегнойной палочки и ряда других микроорганизмов, устойчивых к препаратам I поколения и антибиотикам других групп. К препаратам этого поколения медленнее развивается устойчивость.

Основным представителем аминогликозидов II поколения является **гентамицин**. Препарат применяется, главным образом, при тяжелых инфекциях (сепсисе, пневмонии, эндокардите, инфекциях мочевыводящих путей и др.), вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Вводят препарат внутримышечно и внутривенно. Гентамицин используют также местно при лечении инфицированных ран и ожогов. При применении гентамицина возникают побочные эффекты, типичные для аминогликозидов.

Тобramицин и сизомицин аналогичны по своим свойствам гентамицину.

К аминогликозидам III поколения относится амикацин. В отличие от гентамицина амикацин действует на многие штаммы грамотрицательных бактерий, резистентных к аминогликозидам II поколения, поскольку он не инактивируется бактериальными ферментами. Применяется препарат для лечения наиболее тяжелых инфекций, вызванных множественно устойчивой микрофлорой. Вводится внутримышечно и внутривенно.

При парентеральном применении аминогликозидов необходим систематический контроль за функцией почек, состоянием слуха и вестибулярной системы. Аминогликозиды противопоказаны при заболеваниях почек и слухового нерва, беременности, миастении.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

К группе тетрациклических антибиотиков относятся природные и полусинтетические антибиотики, структурную основу которых составляют 4 конденсированных шестичленных кольца.

502 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Классифицируют тетрациклины в зависимости от способа получения:

А. Природные (биосинтетические) антибиотики

Тетрациклин, окситетрациклин.

Б. Полусинтетические антибиотики

Метациклин (Рондамицин), доксициклин (Вибрамицин).

Общие свойства тетрациклических следующие:

1) способность ингибировать синтез микробных белков на уровне рибосом.

Тетрациклины связываются с 30S-субъединицей бактериальных рибосом, в результате чего приостанавливается процесс удлинения полипептидной цепи;

2) бактериостатический тип действия. Тетрациклины наиболее активны в отношении размножающихся микроорганизмов;

3) широкий спектр противомикробного действия;

4) высокая активность в отношении внутриклеточных микроорганизмов;

5) большая липофильность, обеспечивающая препаратам высокую степень всасывания из желудочно-кишечного тракта, способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях;

6) способность связывать в хелатные комплексы двухвалентные ионы – железа, кальция, магния, цинка.

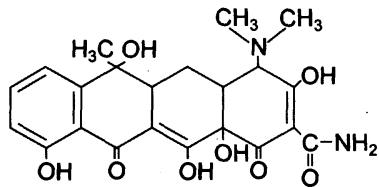
Как антибиотики широкого спектра действия тетрациклины применяются при многих инфекционных заболеваниях. В первую очередь тетрациклины показаны при бруцеллезе, риккетсиозах (сыпной тиф, лихорадка Ку и др.), чуме, холере, туляремии. Тетрациклины назначают при заболеваниях, вызываемых кишечной палочкой (перитониты, холециститы и др.), дизентерийной палочкой (бациллярная дизентерия), спирохетами (сифилис), хламидиями (трахома, орнитоз, мочеполовой хламидиоз и др.), микоплазмами (возбудителями атипичной пневмонии). Тетрациклины также используют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Широкое применение тетрациклических в медицинской практике привело к появлению большого количества резистентных к этим антибиотикам штаммов стафилококков, энтерококков и пневмококков. При этом вырабатывается перекрестная устойчивость по отношению ко всем препаратам тетрациклического ряда.

Длительность антибактериального действия препаратов данной группы неодинакова. По этому признаку среди них следует различать:

а) тетрациклины короткого действия (6–8 ч) – тетрациклин и окситетрациклин;

б) тетрациклины длительного действия (12–24 ч) – метациклин и доксициклин.



Тетрациклин

Тетрациклины обычно назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой). Препараты короткого действия назначают 4 раза в сутки, длительного – 1–2 раза в сутки. Кроме того, при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний растворимые соли тетрациклических вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно, в полости тела).

При применении тетрациклических антибиотиков нередко возникают побочные эффекты аллергической и неаллергической природы. Наиболее частым проявлением аллергических реакций является кожная сыпь и крапивница, в редких случаях могут возникнуть отек Квинке и анафилактический шок.

Из побочных эффектов неаллергической природы следует отметить раздражающее действие на слизистые пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, поносы) при пероральном применении, а при внутривенном введении в случае попадания на стенку вены – образование тромбофлебитов.

Тетрациклины оказывают гепатотоксическое действие, особенно выраженное при нарушении функций печени.

Антибиотики данной группы оказывают общее катаболическое действие: угнетают синтез белка, способствуют выведению из организма аминокислот, витаминов и других соединений.

Тетрациклины депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов, и образуют труднорастворимые комплексы с кальцием, в связи с чем нарушается образование скелета, происходит окрашивание и повреждение зубов. По этой причине тетрациклины не следует назначать детям до 12 лет и беременным.

Характерным побочным эффектом тетрациклических антибиотиков является дисбактериоз и суперинфекция с возникновением орального и других видов кандидоза. В редких случаях может возникнуть псевдомембранный энтероколит.

Противопоказаны тетрациклины при беременности, кормлении грудью, тяжелой патологии печени и почек.

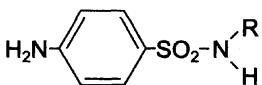
37.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Антибактериальной активностью обладают многие синтетические вещества из разных классов химических соединений. Наибольшую практическую ценность среди них представляют:

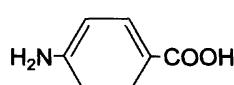
1. Сульфаниламиды.
2. Производные хинолона.
3. Производные нитрофурана.
4. Производные 8-оксихинолина.
5. Производные хиноксалина.
6. Оксазолидиноны.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

К сульфаниламидным препаратам относится группа соединений с общей структурной формулой:



Общая структура сульфаниламидов



Парааминофеноксусная кислота

Сульфаниламиды можно рассматривать как производные амида сульфаниловой кислоты.

Химиотерапевтическая активность сульфаниламидных препаратов впервые была обнаружена в 1935 г. немецким врачом и исследователем Г. Домагком, который опубликовал данные об успешном применении в клинике пронтозила (крас-

504 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ного стрептоцида), синтезированного в качестве красителя. Вскоре было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является образующийся при метаболизме сульфаниламид (стрептоцид).

Впоследствии на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество его производных, из которых часть получила широкое применение в медицине. Синтез различных модификаций сульфаниламидов осуществлялся в направлении создания более эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных препаратов.

За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают сравнительно высокой токсичностью. Кроме того, в связи с многолетним, часто бесконтрольным и неоправданным применением сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

На микроорганизмы сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Механизм бактериостатического действия сульфаниламидов заключается в том, что эти вещества, имея структурное сходство с пара-амиnobензойной кислотой (ПАБК), конкурируют с ней в процессе синтеза фолиевой кислоты, являющейся фактором роста микроорганизмов.

Сульфаниламиды конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтетазу, а также препятствуют включению параамиnobензойной кислоты в дигидрофолиевую. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиrimидиновых оснований (рис. 37.1). В результате этого подавляется синтез нуклеиновых кислот, что приводит к торможению роста и размножения микроорганизмов.

Сульфаниламиды не нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты в клетках макроорганизма, поскольку последние не синтезируют, а утилизируют готовую дигидрофолиевую кислоту.

В средах, где имеется много ПАБК (гной, тканевой распад), сульфаниламиды малоэффективны. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина) и бензокаина (анестезина), гидролизующихся с образованием ПАБК.

Длительное применение сульфаниламидов приводит к возникновению устойчивости со стороны микроорганизмов.

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако в настоящее время

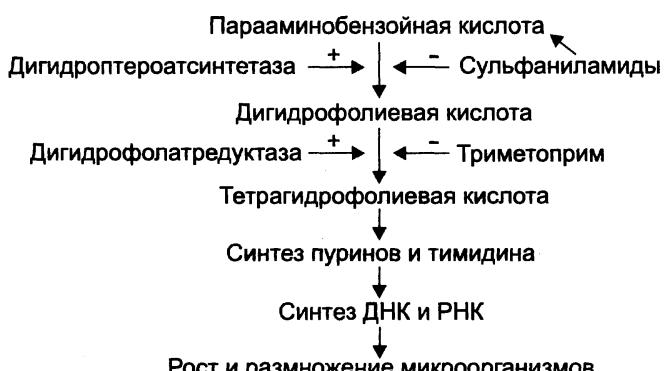


Рис. 37.1. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма.

многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков приобрели устойчивость. Сульфаниламиды сохранили свою активность в отношении нокардий, токсоплазм, хламидий, малярийных плазмодиев и актиномицетов.

Основными показаниями для назначения сульфаниламидов являются: нокардиоз, токсоплазмоз, тропическая малярия, устойчивая к хлорохину. В ряде случаев сульфаниламиды применяют при кокковых инфекциях, бациллярной дизентерии, инфекциях, вызываемых кишечной палочкой.

Сульфаниламиды практически не отличаются друг от друга по спектру активности. Основное различие между сульфаниламида заключается в их фармакокинетических свойствах.

1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

- **Короткого действия ($t_{1/2} < 10$ ч)**

Сульфаниламид (Стрептоцид), сульфатиазол (Норсульфазол), сульфаэтидол (Этазол), сульфакарбамид (Уросульфан), сульфадимидин (Сульфадимезин).

- **Средней продолжительности действия ($t_{1/2} 10–24$ ч)**

Сульфадиазин (Сульфазин), сульфаметоксазол.

- **Длительного действия ($t_{1/2} 24–48$ ч)**

Сульфадиметоксин, сульфамонометоксин.

- **Сверхдлительного действия ($t_{1/2} > 48$ ч)**

Сульфаметоксициазин (Сульфален).

2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

Фталилсульфатиазол (Фталазол), сульфагуанидин (Сульгин).

3. Сульфаниламиды для местного применения

Сульфацетамид (Сульфацил-натрий, Альбуцид), сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра (Аргосульфан).

4. Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты

Салазосульфапиридин (Сульфасалазин), салазопиридазин (Салазодин), Салазодиметоксин.

5. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

Ко-тримоксазол (Бактрам, Бисептол), лидаприм, сульфатон, потесептил.

Препараты для резорбтивного действия хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются препараты длительного и сверхдлительного действия. Распределяются по всем тканям, проходят через ГЭБ, плаценту, накапливаются в серозных полостях тела. Основной путь превращения сульфаниламидов в организме – ацетилирование, происходящее в печени. Степень ацетилирования для разных препаратов неодинакова. Ацетилированные метаболиты фармакологически неактивны. Растворимость ацетилированных метаболитов значительно хуже, чем исходных сульфаниламидов, особенно при кислых значениях рН мочи, что может приводить к образованию в моче кристаллов (кристаллурии). Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты преимущественно почками.

Сульфаниламид – один из первых антимикробных препаратов сульфаниламидной структуры. В настоящее время препарат практически не используется ввиду низкой эффективности и высокой токсичности.

Сульфатиазол, сульфаэтидол, сульфадимидин и сульфакарбамид применяют 4–6 раз в сутки. Уросульфан применяется для лечения

506 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

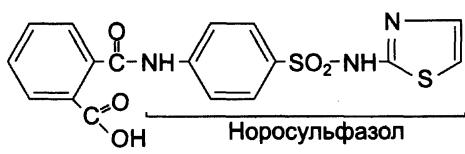
инфекций мочевыводящих путей, поскольку препарат выводится почками в неизмененном виде и создает в моче высокие концентрации. Сульфаметоксазол входит в состав комбинированного препарата «Ко-тимоксазол». Сульфадиметоксин и Сульфадиметоксин назначают 1–2 раза в сутки.

Сульфаметоксицидин применяют ежедневно при острых или быстро протекающих инфекционных процессах, 1 раз в 7–10 дней – при хронических, длительно текущих инфекциях.

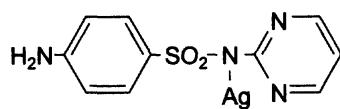
Сульфаниламиды для резорбтивного действия вызывают много побочных эффектов. При их применении возможны нарушения системы крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), гепатотоксичность, аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка, агранулоцитоз), диспептические расстройства. При кислых значениях pH мочи – кристаллурия. Для профилактики возникновения кристаллурии сульфаниламиды необходимо запивать щелочной минеральной водой или раствором соды.

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника, практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте и создают высокие концентрации в просвете кишечника, поэтому они применяются при лечении кишечных инфекций (бациллярной дизентерии, энтероколитов), а также для профилактики кишечной инфекции в послеоперационном периоде. Однако в настоящее время многие штаммы возбудителей кишечных инфекций приобрели устойчивость к сульфаниламидам. Для повышения эффективности лечения одновременно с сульфаниламидами, действующими в просвете кишечника, целесообразно назначать хорошо всасывающиеся препараты (Этазол, Сульфадимезин и др.), поскольку возбудители кишечных инфекций локализуются не только в просвете, но и в стенке кишечника. При приеме препаратов этой группы следует назначать витамины группы В, так как сульфаниламиды подавляют рост кишечной палочки, участвующей в синтезе витаминов группы В.

Фталоцульфатазол оказывает антимикробное действие после отщепления фталевой кислоты и освобождения аминогруппы. Действующим началом фталилсульфатиазола является норсульфазол.



Фталилсульфатиазол



Фталилсульфатиазол назначают 4–6 раз в сутки. Препарат малотоксичен. Побочных эффектов практически не вызывает.

Сульфагуанидин по действию сходен с фталилсульфатиазолом.

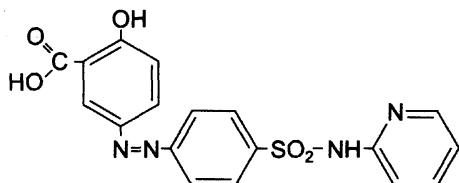
Сульфасетамид – сульфаниламид для местного применения, который применяют в глазной практике в виде растворов (10–20–30%) и мази (10–20–30%) при конъюнктивитах, блефаритах, гнойных язвах роговицы и гонорейных заболеваниях глаз. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда, особенно при использовании более концентрированных растворов, наблюдается раздражающее действие; в этих случаях назначают растворы меньшей концентрации.

Сульфадиазин серебра и сульфатиазол серебра отличаются наличием в молекуле атома серебра, что усиливает их антибактериальное действие. Препараты применяются местно в виде мазей при ожоговых и раневых инфек-

циях, трофических язвах, пролежнях. При использовании препаратов могут развиваться кожные аллергические реакции.

К комбинированным препаратам, сочетающим в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты, относятся салазосульфапиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин. В толстом кишечнике под влиянием микрофлоры происходит гидролиз этих соединений до 5-аминосалициловой кислоты и сульфаниламидного компонента. Все эти препараты обладают антибактериальным и противовоспалительным действием. Применяются при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также в качестве базисных средств при лечении ревматоидного артрита.

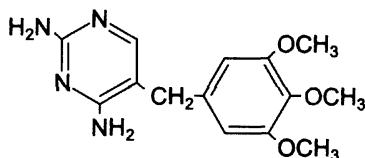
Салазосульфапиридин (сульфасалазин) – азосоединение сульфапиридина с салициловой кислотой. Препарат назначают внутрь. При приеме препарата могут возникнуть аллергические реакции, диспептические явления, жжение в прямой кишке, лейкопения.



Салазосульфапиридин

Аналогичными свойствами обладают салазопиридазин и салазодиметоксин.

Триметопrim – производное пиримидина, оказывающее бактериостатическое действие. Препарат блокирует восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую вследствие ингибирования дигидрофолатредуктазы.



Триметопrim

Сродство триметоприна к бактериальной дигидрофолатредуктазе в 50 000 раз выше, чем к дигидрофолатредуктазе клеток млекопитающих.

Комбинация триметоприна с сульфаниламидаами характеризуется бактерицидным эффектом и широким спектром антибактериального действия, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

Наиболее известным препаратом из данной группы является Ко-тримоксазол, представляющий собой сочетание 5 частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и 1 части триметоприна. Выбор сульфаметоксазола в качестве компонента Ко-тримоксазола вызван тем, что он имеет одинаковую скорость элиминации с триметопримом.

Ко-тримоксазол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во многие органы и ткани, создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, моче, предстательной железе. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении мозговых оболочек. Выводится преимущественно с мочой.

Препарат применяется при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, хирургических и раневых инфекциях, бруцеллезе.

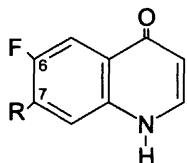
508 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

При применении препарата возникают побочные эффекты, характерные для сульфаниламидов резорбтивного действия. Ко-тримоксазол противопоказан при выраженных нарушениях функции печени, почек и кроветворения. Препарат не следует назначать при беременности.

Аналогичными препаратами являются: л и д а п р и м (сульфаметрол+триметоприм), с у л ь ф а т о н (сульфамонометоксин+триметоприм), п о т е с е п т и л (сульфадимезин+триметоприм).

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Производные хинолона представлены нефтотирированными и фторированными соединениями. Наибольшей антибактериальной активностью обладают соединения, содержащие в положении 7 хинолонового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 – атом фтора. Эти соединения названы фторхинолонами.



Общая структурная формула фторхинолонов

Классификация производных хинолона

1. Нефтотирированные хинолоны

Кислота налидиксовая (Невиграмон, Неграм), кислота оксолиниевая (Грамурин), кислота пипемидиевая (Палин).

2. Фторхинолоны (препараторы I поколения)

Ципрофлоксацин (Цифран, Ципробай), ломефлоксацин (Максаквин), норфлоксацин (Номицин), флероксацин (Хинодис), офлоксацин (Таривид), эноксацин (Эноксор), пефлоксацин (Абактал).

3. Фторхинолоны (новые препараты II поколения)

Левофлоксацин (Таваник), спарфлоксацин, моксифлоксацин.

Родоначальником группы нефтотирированных хинолонов является кислота налидиксовая. Препарат активен только в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов – кишечной палочки, шигелл, клебсиелл, сальмонелл. Синегнойная палочка устойчива к кислоте налидиксовой. Резистентность микроорганизмов к препарату возникает быстро.

Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, особенно натощак. Высокие концентрации препарата создаются только в моче (около 80% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде). $t_{1/2}$ 1–1,5 ч.

Применяют кислоту налидиксовую при инфекциях мочевыводящих путей (цистит, пиелит, пиелонефрит). Назначают препарат также для профилактики инфекций при операциях на почках и мочевом пузыре.

При применении препарата возможны диспептические расстройства, возбуждение ЦНС, нарушения функций печени, аллергические реакции.

Кислота налидиксовая противопоказана при почечной недостаточности.

Кислота оксолиниевая и кислота пипемидиевая аналогичны по фармакологическому действию кислоте налидиксовой.

Для фторхинолонов характерны следующие общие свойства:

1. Препараторы этой группы ингибируют жизненно важный фермент микробной клетки – ДНК-гиразу (токоизомеразу II типа), обеспечивающую суперспи-

рализацию и ковалентное замыкание молекул ДНК. Блокада ДНК-гиразы приводит к разобщению нитей ДНК и, соответственно, к гибели клетки (бактерицидное действие). Избирательность антимикробного действия фторхинолонов связана с тем, что в клетках макроорганизма отсутствует топоизомераза II типа.

2. Для фторхинолонов характерен широкий спектр антибактериального действия. Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протея, клебсиелл, хеликобактерий, синегнойной палочки. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) действуют на микобактерии туберкулеза. К фторхинолонам не чувствительны спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

3. Фторхинолоны действуют на вне и внутриклеточно локализованные микроорганизмы.

4. Для препаратов этой группы характерен выраженный постантибиотический эффект.

5. Резистентность микрофлоры к фторхинолонам развивается относительно медленно.

6. Фторхинолоны создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от приема пищи.

7. Фторхинолоны хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, кости, простату и др.

Применяются фторхинолоны при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Назначают фторхинолоны внутрь и внутривенно.

При применении фторхинолонов возможны аллергические реакции, диспептические явления, бессонница. Препараты этой группы тормозят развитие хрящевой ткани, поэтому они противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей могут применяться только по жизненным показаниям. В редких случаях фторхинолоны могут вызывать развитие тендинитов (воспаление сухожилий), что при физической нагрузке может привести к их разрывам.

Новые фторхинолоны (II поколение) проявляют более высокую активность в отношении грамположительных бактерий, прежде всего – пневмококков: активность левофлоксацина и спарфлоксацина превышает активность ципрофлоксацина и офлоксацина в 2–4 раза, а активность моксифлоксацина в 4 и более раз. Важно, что активность новых фторхинолонов не различается в отношении пенициллинчувствительных и пенициллинрезистентных штаммов пневмококка.

Новые фторхинолоны обладают более выраженной активностью в отношении стафилококков, причем некоторые препараты сохраняют умеренную активность в отношении метициллинрезистентных стафилококков.

Если препараты I поколения обладают умеренной активностью в отношении хламидий и микоплазм, то препараты II поколения – высокой, сравнимой с активностью макролидов и доксициклина.

Некоторые новые фторхинолоны (моксифлоксацин и др.) обладают хорошей активностью в отношении анаэробов, включая *Clostridium spp.* и *Bacteroides spp.*, что позволяет применять их при смешанных инфекциях в режиме монотерапии.

Основное применение новых фторхинолонов – внебольничные инфекции дыхательных путей. Показана также эффективность этих препаратов при инфекции кожи и мягких тканей, урогенитальных инфекциях.

Наиболее хорошо изучен из новых фторхинолонов левофлоксацин, являющийся левовращающим изомером офлоксацина. Поскольку левофлоксацин существует в двух лекарственных формах – парентеральной и пероральной, то возможно

510 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

его применение при тяжелых инфекциях в стационаре. Биодоступность препарата близка к 100%. Клиническая эффективность левофлоксацина при однократном назначении 250–500 мг/сут – существенное достоинство препарата, однако при генерализованных инфекционных процессах, протекающих в тяжелой форме, левофлоксацин назначают дважды в сутки.

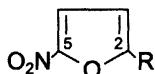
Формирование резистентности к левофлоксацину возможно, однако устойчивость к нему развивается медленно и не является перекрестной с другими антибиотиками.

Левофлоксацин проявил себя как наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности. Он наиболее безопасен, наряду с офлоксацином и моксифлоксацином, в отношении влияния на ЦНС. Побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему бывают значительно реже, чем при применении других фторхинолонов. Увеличение дозы левофлоксацина до 1000 мг/сут не приводит к увеличению побочных эффектов, а их вероятность не зависит от возраста больного.

В целом, уровень побочных эффектов, связанных с применением левофлоксацина, наиболее низкий среди фторхинолонов, а переносимость его расценивается как очень хорошая.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Производные нитрофурана, обладающие антимикробной активностью, характеризуются наличием нитрогруппы в положении C₅ и различных заместителей в положении C₂ фуранового ядра:



Общая структурная формула нитрофуранов

Нитрофураны

Нитрофуразон (Фурацилин), нитрофурантоин (Фурадонин), фуразолидон, фуразидин (Фурагин).

К общим свойствам производных нитрофурана относятся следующие:

1) способность нарушать структуру ДНК. В зависимости от концентрации нитрофураны оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие;

2) широкий спектр антимикробного действия, который включает бактерии (грамположительные кокки и грамотрицательные палочки), вирусы, простейшие (лямблии, трихомонады). Производные нитрофурана способны действовать на штаммы микроорганизмов, устойчивые к некоторым антибиотикам. На анаэробы и синегнойную палочку нитрофураны не действуют. Устойчивость к нитрофуранам возникает редко;

3) высокая частота побочных реакций, возникающих при приеме препаратов.

Н и т р о ф у р а з о н используется преимущественно в качестве антисептика (для наружного применения) для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов.

Н и т р о ф у р а н т о и н создает высокие концентрации в моче, поэтому применяется при инфекциях мочевыводящих путей.

Ф у р а з о л и д о н плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и создает высокие концентрации в просвете кишечника. Применяется фуразолидон при кишечных инфекциях бактериальной и протозойной этиологии.

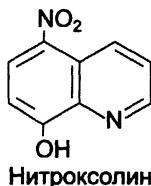
Фуразидин применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих путей и местно для промывания и спринцевания в хирургической практике.

Производные нитрофурана могут вызвать диспептические расстройства, поэтому нитрофураны следует принимать во время или после еды. Для препаратов этой группы характерно гепатотоксическое, гематотоксическое и нейротоксическое действие. При длительном применении производные нитрофурана могут вызвать легочные реакции (отек легких, бронхоспазм, пневмониты).

Производные нитрофурана противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, беременности.

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

К противомикробным средствам данной группы относится 5-нитро-8-оксихинолин-нитроксолин (5-НОК). Нитроксолин оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибиования синтеза бактериальной ДНК. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и выделяется в неизмененном виде почками, в связи с чем отмечается высокая концентрация препарата в моче.



Применяют нитроксолин для лечения инфекций мочевыводящих путей и для профилактики инфекций после операции на почках и мочевыводящих путях. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда отмечаются диспептические явления. Моча при лечении препаратом окрашивается в шафраново-желтый цвет.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

Выраженной антибактериальной активностью обладают некоторые производные хиноксалина. К препаратам этой группы относятся хиноксидин и диоксидин. Производные хиноксалина оказывают бактерицидное действие, которое связано со способностью активировать процессы перекисного окисления, приводящие к нарушению биосинтеза ДНК и глубоким структурным изменениям в цитоплазме микробной клетки. В связи с высокой токсичностью производные хиноксалина используются только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности других antimикробных средств. Назначают хиноксидин и диоксидин только взрослым в условиях стационара. Препараты высокотоксичны; вызывают головокружение, озноб, судорожные сокращения мышц и т.п.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Оксазолидиноны – новый класс синтетических антибактериальных средств, высокоактивных против грамположительных микроорганизмов.

Линезолид – первый препарат этого класса, зарегистрированный в РФ под патентованным (торговым) названием Зивокс. Для него характерны следующие свойства:

- 1) способность ингибировать синтез белка в бактериальной клетке. В отличие от других антибиотиков, действующих на белковый синтез, линезолид воз-

512 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

действует на ранних этапах трансляции путем необратимого связывания с 30S- и 50S-субъединицей рибосом, в результате чего нарушается образование 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. Этот уникальных механизм действия препятствует развитию перекрестной резистентности с такими антибиотиками, как макролиды, аминогликозиды, линкосамиды, тетрациклины, хлорамфеникол;

2) тип действия – бактериостатический. Бактерицидная активность отмечена для *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и некоторых штаммов стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*;

3) спектр действия включает основные грамположительные микроорганизмы, включая метициллинрезистентные стафилококки, пенициллин- и макролидрезистентные пневмококки и гликопептидрезистентные энтерококки. Линезолид менее активен в отношении грамотрицательных бактерий;

4) в высокой степени накапливается в бронхолегочном эпителии. Хорошо проникает в кожу, мягкие ткани, легкие, сердце, кишечник, печень, почки, ЦНС, синовиальную жидкость, кости, желчный пузырь. Имеет 100% биодоступность;

5) резистентность развивается очень медленно. Развитие резистентности к линезолиду связывают с длительным парентеральным применением (4–6 нед).

Активность *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования доказали эффективность линезолида при госпитальной и внебольничной пневмонии (в комбинации с антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных микроорганизмов); инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками; при инфекциях кожи и мягких тканей.

Рекомендован следующий режим дозирования: 600 мг (перорально или внутривенно) каждые 12 ч. Линезолид можно применять в режиме ступенчатой терапии с начальным назначением парентерально, затем перорально (на 3–5-й день), что обусловливает его фармакоэкономические преимущества как альтернативы ванкомицину. При лечении инфекций кожи и мягких тканей доза составляет 400 мг каждые 12 ч.

Линезолид показал хорошую переносимость как при пероральном, так и при внутривенном применении. Наиболее часто отмечали побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, окрашивание языка), головную боль и кожную сыпь. Обычно эти явления нетяжелые по интенсивности и недлительные. При применении линезолида более 2 нед возможна обратимая тромбоцитопения.

Линезолид является ингибитором моноаминооксидазы, поэтому может усиливать действие дофамина, адреналина и серотонина. При совместном приеме возможно повышение прессорного ответа на допаминергические, вазопрессорные или симпатомиметические препараты, что требует снижения дозы. Пероральная суспензия линезолида содержит фенилалгин, поэтому следует избегать ее назначения больным с фенилкетонурией.

Взаимодействие синтетических антибактериальных препаратов с другими лекарственными средствами

Синтетические антибактериальные препараты (группа препаратов)	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Сульфаниламиды для резорбтивного действия	Антикоагулянты непрямого действия, пероральные гипогликемические средства	Усиление действия антикоагулянтов и гипогликемических средств

Окончание таблицы

1	2	3
	НПВС	Повышение концентрации сульфаниламидов в плазме крови
	Левомицетин	Усиление гематотоксического действия левомицетина и сульфаниламидов
Фторхинолоны	Антациды, препараты железа	Снижение биодоступности фторхинолонов
	НПВС	Усиление нейротоксического действия фторхинолонов
	Антикоагулянты непрямого действия	Возрастает риск кровотечений
Нитрофураны (фуразолидон)	Левомицетин	Усиление гематотоксического действия взаимодействующих препаратов
	Алкоголь	Дисульфирамоподобная реакция
	Ингибиторы МАО	Гипертензивный криз

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Сульфатиазол (Sulfathiazolum)	Норсульфазол	Порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г	Препараты принимают натощак за 30–40 мин до еды. Необходимо запивать препараты обильным щелочным питьем. Во время лечения необходимо проводить анализ крови и мочи
Сульфаэтидол (Sulfaethidolum)	Этазол	Порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г	
Сульфакарбамид (Sulfacarbamidum)	Уросульфан	Порошок, таблетки по 0,5 г	
Сульфадиметоксин (Sulfa-dimethoxinum)	Мадрибон	Порошок, таблетки по 0,2 и 0,5 г	
Сульфаметоксипиразин (Sulfamethoxyurugazine)	Сульфален	Порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г	
Триметоприм + сульфаметоксазол (Trimethoprim+Sulfa-methoxazolum)	Ко-тримоксазол, Бактим, Бисептол	Таблетки (в 1 таблетке 400 мг сульфаметоксазола и 80 мг триметоприма)	

Окончание таблицы

1	2	3	4
Салазосульфа- пиридин (Salazosulfapy- ridinum)	Сульфасалазин	Таблетки по 0,5 г	Принимают внутрь по 0,5 г 4 раза в день за 30–40 мин до еды, запивая полным стаканом воды
Ципрофлокса- цин (Ciproflo- xacinum)	Ципробай, Цифран, Ципролет	Таблетки по 0,25, 0,5 и 0,75 г; 0,2% раствор для инфузий во флаконах по 50 и 100 мл	При приеме внутрь запивать полным стаканом воды. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать двойных доз.
Офлоксацин (Ofloxacinum)	Таривид	Таблетки по 0,2 г	Не подвергаться прямому воздействию солнечных и ультрафиолетовых лучей
Ломефлоксацин (Lomefloxacin)	Максаквин	Таблетки по 0,4 г	
Нитрофуранто- ин (Nitrofurantoinum)	Фурадонин	Таблетки по 0,05 и 0,1 г	Принимать внутрь после еды, запивать достаточным количеством воды (100–200 мл). Не принимать двойных доз. Во время лечения фуразолидоном не следует употреблять алкогольные напитки
Фуразолидон (Furazolidonum)		Таблетки по 0,05 г	
Нитроксолин (Nitroxolinum)	5-НОК	Таблетки по 0,05 г	Принимать за 1 ч до еды

37.3. ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Сифилис – хроническое венерическое заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей и нервной системы. С момента заражения является общим инфекционным заболеванием, которое длится у нелеченых больных многие годы и отличается волнообразным течением со сменой периодов обострения скрытыми периодами.

Возбудителем сифилиса является бледная трепонема (*Treponema pallidum*). Основной путь заражения – половой, при различных формах половых контактов.

Лечение сифилиса проводится по специальным схемам. Лекарственная терапия сифилиса является, как правило, комплексной,ключающей антибактериальные препараты, а также средства, влияющие на иммунологическую резистентность организма.

Для лечения сифилиса используют антибиотики и синтетические средства.

Противосифилитические средства

1. Антибиотики

- Препараты бензилпенициллина

Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли, бензилпенициллин прокайн, бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1), Бициллин-5.

- Цефалоспорины

Цефалоридин (Цепорин), цефтриаксон (Лонгацеф)

- Макролиды и азалиды

Эритромицин, азитромицин (Сумамед).

2. Синтетические средства

- *Препараты висмута*
Бийохинол, бисмоверол
- *Препараты мышьяка*
Миарсенол, осарсол.

Основное место в лечении сифилиса занимают препараты бензилпенициллина (см. гл. 37). Препараты бензилпенициллина эффективны при сифилисе на всех его стадиях. Назначают их курсами.

При непереносимости бензилпенициллина для лечения сифилиса можно использовать антибиотики из других групп (см. макролиды, цефалоспорины).

Препараты висмута и мышьяка применяют для лечения различных форм сифилиса преимущественно в комбинации с антибиотиками группы пенициллина. Механизм действия этих препаратов обусловлен способностью блокировать сульфогидрильные группы ферментов в клетках микроорганизмов и нарушать тем самым течение нормальных обменных процессов. Вводят их внутримышечно. При применении препаратов висмута возможно развитие гингивитов и стоматитов. Препараты мышьяка вызывают желтуху, гепатит, полиневриты.

37.4. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Противотуберкулезные средства – химиотерапевтические вещества, подавляющие рост и жизнедеятельность микобактерий туберкулеза.

Туберкулез – хроническая рецидивирующая инфекция, при которой микобактерии туберкулеза, выделяемые ими токсины и продукты тканевого распада обуславливают многообразные нарушения нормальной жизнедеятельности и патологические изменения в разных органах. В зависимости от локализации возбудителя выделяют туберкулез органов дыхания и туберкулез внелегочный: кожи, костей и суставов, мочеполовой системы, центральной нервной системы, органов брюшной полости и др.

Основные принципы лечения туберкулеза заключаются в следующем:

1) для получения стойкого лечебного эффекта и предупреждения возможных рецидивов противотуберкулезные препараты должны применяться длительно (от 6 мес до 1 года и более);

2) для преодоления резистентности микобактерий следует применять комбинированную химиотерапию;

3) комплексное использование специфических противотуберкулезных препаратов и лекарственных средств из разных фармакологических групп (иммуномодуляторов, гормональных препаратов, муколитических средств и др.).

До 40-х годов прошлого столетия человечество не знало эффективно действующих противотуберкулезных средств. В 1944 г. из культуральной жидкости лучистого гриба Ваксманом был выделен стрептомицин. Два года спустя установили противотуберкулезную активность парааминосалициловой кислоты (ПАСК), а в 1952 г. была доказана эффективность производных гидразида изоникотиновой кислоты.

Активностью в отношении микобактерий туберкулеза обладает значительное число препаратов, отличающихся по происхождению, химической структуре, механизму действия и клинической эффективности.

По происхождению все противотуберкулезные средства делят на антибиотики и синтетические антибактериальные средства.

1. Противотуберкулезные средства – антибиотики

• **Аминогликозиды**

Стрептомицина сульфат, канамицин, амикацин

• **Антибиотики разных химических групп**

Рифампицин, виомицин (Флоримицина сульфат), циклосерин, капреомицина сульфат.

2. Синтетические противотуберкулезные средства

• **Производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)**

Изониазид, фтивазид

• **Производные парааминосалициловой кислоты**

ПАСК (Натрия парааминосалицилат), кальция бензамиdosалицилат (Бепаск)

• **Производные тиоамида изоникотиновой кислоты**

Этионамид, протионамид

• **Производные разных химических групп**

Этамбутол, пиразинамид, тиоацетазон.

Основное отличие синтетических противотуберкулезных средств от антибиотиков заключается в спектре действия: синтетические средства активны только в отношении микобактерий, а антибиотики обладают широким спектром антимикробного действия.

В зависимости от эффективности и токсичности противотуберкулезные средства делят на 2 группы:

1. Препараты I ряда (основные антибактериальные)

Изониазид и его производные, рифампицин, стрептомицин, ПАСК, этамбутол.

2. Препараты II ряда: (резервные)

Циклосерин, флоримицина сульфат, канамицин, этионамид, протионамид, пиразинамид, тиоацетазон.

Противотуберкулезные средства I ряда более активны, однако при их применении довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза. Препараты II ряда менее активны по действию на микобактерии туберкулеза; их основная особенность заключается в том, что они действуют на микобактерии, ставшие устойчивыми к препаратам I ряда. Кроме того, многие препараты II ряда более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты.

По клинической эффективности все противотуберкулезные средства принято делить на 3 группы:

1. Группа I (наиболее эффективные средства)

Изониазид и его производные, рифампицин.

2. Группа II (препараты средней эффективности)

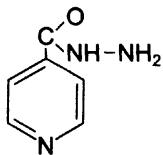
Стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, офлоксацин, ломефлоксацин.

3. Группа III (препараты низкой эффективности)

ПАСК, тиоацетазон.

И з о н и а з и д (гидразид изоникотиновой кислоты) является основным представителем производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулезных средств. Механизм действия изониазида заключается в ингибиции ферментов, необходимых для синтеза миколевых кислот, являющихся основным структурным фрагментом клеточной стенки микобактерий туберкулеза.

Так как синтез миколевых кислот наиболее интенсивно происходит в растворенных клетках, изониазид в отношении последних оказывает бактерицидное действие; на клетки, находящиеся в состоянии покоя – бактериостатическое. Для изониазида характерна высокая избирательность химиотерапевтического действия, так как в тканях макроорганизма, а также у других микроорганизмов миколевые кислоты отсутствуют.



Изониазид

Изониазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в крови обнаруживается через 1–4 ч после приема внутрь.

Изониазид легко проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма. Препарат метаболизируется в печени путем ацетилирования. Ацетилированная форма изониазида не обладает химиотерапевтической активностью. Установлено, что скорость ацетилирования обусловлена генетически. У «быстрых ацетилляторов» средний период полувыведения изониазида меньше 1 ч, в то время как у «медленных ацетилляторов» – 3 ч. «Быстрым ацетилляторам» препарат назначают в более высоких дозах. Изониазид выводится преимущественно почками.

Изониазид используют при всех формах туберкулеза. Препарат вводят обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости препарат применяют внутривенно и внутримышечно.

При применении изониазида могут возникать разнообразные побочные эффекты. Наиболее часто они проявляются в отношении центральной и периферической нервной системы (невриты, мышечные подергивания, бессонница, психические нарушения, расстройства памяти). Возникновение периферических нейропатий связывают с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, а нарушения со стороны центральной нервной системы – с возникающим недостатком ГАМК (предполагают, что изониазид нарушает переход глутамата в ГАМК).

Изониазид обладает гепатотоксическим действием, в ряде случаев может вызвать лекарственный гепатит. При применении препарата возможны кожные аллергические реакции.

Для предупреждения и уменьшения побочных эффектов изониазида рекомендуется прием витаминов В₁ и В₆, а также глутаминовой кислоты.

Препарат противопоказан при эпилепсии, склонности к судорожным припадкам, нарушении функции печени и почек.

К производным гидразида изоникотиновой кислоты относятся также фтивазид, салюзид, метазид.

Рифамицин (Рифампин, Бенемицин) – полусинтетический антибиотик макроциклической структуры, обладающий широким спектром антибактериальной активности. Препарат активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры, некоторых грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Рифамицин ингибирует бактериальную ДНК-зависимую РНК-полимеразу, что приводит к торможению синтеза РНК у бактерий. На человеческую РНК-поли-

518 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

меразу рифампицин не действует. В малых дозах препарат оказывает бактериостатическое действие, в больших – бактерицидное.

Рифампицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность при приеме натощак составляет 95%, но снижается в присутствии пищи. Препарат проникает в различные органы и ткани, проходит через ГЭБ. В печени рифампицин метаболизируется с образованием активного диацетилированного метаболита. Из организма выводится с мочой и желчью.

Рифампицин используется при легочной и внелегочной формах туберкулеза в сочетании с изониазидом и другими противотуберкулезными средствами. Назначают рифампицин внутрь и внутривенно.

При применении рифампицина возможны нарушения функции печени; тромбоцитопения, анемия; гриппоподобный синдром (лихорадка, артрит, миалгия).

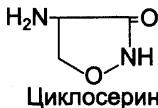
Кроме того, препарат вызывает диспептические расстройства, а также вызывает окрашивание мочи, слюны и слезной жидкости в оранжевый цвет.

Стрептомицина сульфат и канамицина сульфат – антибиотики, относящиеся к группе аминогликозидов (см. гл. 37). Применяют эти препараты, главным образом, для лечения впервые выявленного туберкулеза легких и туберкулезных поражений других органов. Привыкание микобактерий туберкулеза к аминогликозидам развивается довольно быстро.

Стрептомицина сульфат вводят внутримышечно, интранарахеально и внутривенно, а канамицина сульфат – внутримышечно. Применение этих препаратов характеризуется высокой токсичностью.

Виомицин (Флоримицина сульфат) – антибиотик, являющийся продуктом жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces floridae*. Препарат оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза, активен также в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Является «резервным» препаратом при лечении различных форм и локализаций туберкулеза. Вводится внутримышечно. При применении препарата может возникнуть ототоксическое действие, поэтому его нельзя комбинировать с антибиотиками из группы аминогликозидов.

Циклосерин – антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus*. В настоящее время циклосерин получают синтетически.

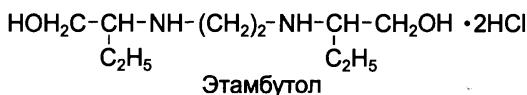


По химической структуре представляет собой D-4-амино-3-изоксазолидинон. Циклосерин действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов (см. гл. 37). Препарат обладает широким спектром антибактериального действия: угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Наиболее ценным его свойством является активность в отношении микобактерий туберкулеза. Устойчивость к циклосерину развивается медленно.

Циклосерин хорошо всасывается при приеме внутрь, создавая высокие концентрации в плазме крови. Проникает в различные ткани и жидкости организма, проходит через ГЭБ. Выводится почками. Препарат применяется внутрь.

При использовании циклосерина часто возникают побочные эффекты. Наиболее частые из них нейротоксические реакции (головная боль, головокружение, дезориентация; в тяжелых случаях – нарушения зрения, депрессия, психоз). Для профилактики этих нарушений назначают пиридоксин и глутаминовую кислоту.

Этамбутол – синтетическое противотуберкулезное средство. По химическому строению является производным этилендиамина.

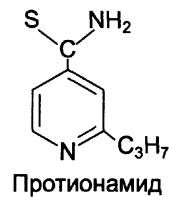
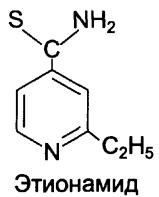


Этамбутол оказывает выраженное туберкулостатическое действие, на другие микроорганизмы не действует. Препарат подавляет размножение микобактерий, устойчивых к стрептомицину и изониазиду.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает в большинство тканей и жидкостей организма, проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно почками. Назначается внутрь.

При применении этамбутика могут усиливаться кашель, увеличиться количество мокроты, появиться диспептические явления, головная боль, ухудшиться острота зрения. В процессе лечения необходим систематический контроль за остротой зрения, цветоощущением и другими показателями состояния глаза.

Этионамид (Трекатор) и **протионамид** (Тревентикс) – близкие по структуре синтетические препараты, являющиеся производными изоникотиновой кислоты.



Препараты оказывают бактериостатическое действие. Тормозят развитие устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам и обладают синергизмом по отношению к ним.

Препараты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, проникают во многие органы и ткани, способны также проникать в инкапсулированные образования и полости. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками.

Применение препаратов может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами, нарушениями функций печени, сонливостью, галлюцинациями.

Пиразинамид – синтетическое средство, оказывающее туберкулостатическое действие. На другие микроорганизмы препарат не влияет. Устойчивость к пиразинамиду возникает быстро.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро проникает во все ткани и биологические жидкости, метаболизируется преимущественно в печени, выводится почками.

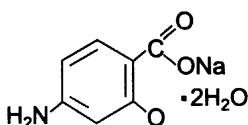
При применении препарата часто возникают диспептические явления. Пиразинамид способен вызывать гиперурикемию, проявляющуюся артритом и миалгией. Кроме того, препарат оказывает гепатотоксическое действие.

Офлоксацин и **ломефлоксацин** – синтетические антибактериальные средства из группы фторхинолонов, активные в отношении микобактерий туберкулеза (см. гл. 37). Препараты применяются в комплексной терапии туберкулеза.

ПАСК (Парааминосалициловая кислота) применяется в виде натриевой или кальциевой соли.

520 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Препарат оказывает туберкулостатическое действие на микобактерии туберкулеза. В основе туберкулостатического действия ПАСК лежит антагонизм с паараминобензойной кислотой, являющейся фактором роста микобактерий. ПАСК действует только на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения.



Натрия-пара-аминосалицилат

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, но оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. Метаболизируется в печени и частично в желудочно-кишечном тракте. Экскретируется с мочой.

Применяют ПАСК при всех формах туберкулеза в составе комбинированной химиотерапии.

Наиболее часто побочные эффекты ПАСК проявляются диспептическими расстройствами (тошнота, рвота, понос). Кроме того, возможны осложнения аллергического характера.

Тиоацетазон (Тибон) – синтетическое средство, оказывающее бактериостатическое действие в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя лепры. В связи с высокой токсичностью препарат применяют ограниченно: назначают обычно в сочетании с изониазидом, стрептомицином и другими противотуберкулезными средствами для повышения терапевтического эффекта и уменьшения возможности появления резистентных форм микобактерий туберкулеза. Препарат применяется внутрь.

При лечении тиоацетазоном возможны головная боль, тошнота, дерматиты, ухудшение аппетита. В редких случаях могут быть гематологические нарушения.

В настоящее время при лечении туберкулеза часто используются комбинированные препараты, которые представляют различные сочетания препаратов I и II группы.

Фармацевтической промышленностью выпускаются следующие комбинированные препараты:

- Рифампицин + изониазид + пиразинамид (таблетки по 120 мг, 150 мг, 300 мг);
- Этамбутол + изониазид + рифампицин (таблетки по 300 мг, 150 мг, 75 мг);
- Рифампицин + изониазид (таблетки по 150 мг, 100 мг);
- Рифампицин + изониазид + пиридоксин (таблетки по 150 мг, 100 мг, 10 мг).

Взаимодействие противотуберкулезных средств с другими лекарственными средствами

Противотуберкулезные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
1	2	3
Изониазид	Рифампицин	Увеличивается вероятность гепатотоксического действия
Рифампицин	Антикоагулянты непрямого действия	Ослабление эффекта антикоагулянтов

Окончание таблицы

1	2	3
	Оральные контрацептивы	Снижение эффективности пероральных контрацептивов
	Пероральные гипогликемические средства, дигоксин, циклоспорин	Снижение эффективности взаимодействующих препаратов
Циклосерин	Изониазид	Усиление нейротоксичности
Этамбутол	Этионамид	Ослабление эффекта
Этионамид	Изониазид, рифампицин	Увеличивается вероятность гепатотоксического действия
ПАСК	Рифампицин, эритромицин	Нарушение всасывания антибиотиков
	Витамин В ₁₂	Нарушение всасывания витамина В ₁₂ , возможно развитие анемии

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Изониазид (Isoniazidum)	Тубазид	Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,3 г; 10% раствор в ампулах по 5 мл	Проконсультироваться с врачом при появлении кожного зуда, тошноты, рвоты. Не принимать алкогольные напитки во время лечения препаратом
Рифампицин (Rifampicinum)	Рифампин	Капсулы по 0,05 и 0,15 г; ампулы по 0,15 г	Внутрь принимать за 1 ч до еды (или через 2 ч после еды). Во время лечения препаратом возможно окрашивание мочи, слез, слюны и мокроты в красно-оранжевый цвет
Пиразинамид (Pirazinamidum)	Тизамид	Таблетки по 0,5 г и 0,75 г	Принимать внутрь после еды по 1 г 2 раза в день
Этамбутол (Ethambutolum)	Диамбутол	Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,4 г	В период лечения необходимо контролировать остроту зрения
Циклосерин (Cycloserinum)	Циклосерин	Таблетки и капсулы по 0,25 г	Принимать внутрь натощак или во время еды, не принимать двойных доз
Этионамид (Ethionamidum)	Трекатор	Таблетки по 0,25 г	Препарат желательно принимать перед сном, запивая апельсиновым соком или молоком
Натрия парааминосалицилат (Natrii paraaminosalicylas)	ПАСК	Таблетки по 0,5 г; флаконы по 250 и 300 мл 3% раствора	Таблетки следует принимать с молоком или щелочной минеральной водой

Глава 38.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковыми средствами называют лекарственные вещества, которые применяются для лечения микозов – заболеваний, вызываемых патогенными или условно-патогенными грибами.

Все грибковые заболевания можно разделить на 3 группы (табл. 38.1).

Таблица 38.1. Классификация противогрибковых средств по клиническому применению

Системные микозы	Дерматомикозы	Кандидамикозы
Амфотерицин В	Гризофульвин	Нистатин
Миконазол	Тербинафин	Леворин
Кетоконазол	Клотримазол	Амфотерицин В
Флуконазол	Миконазол	Флуконазол
Итраконазол	Эконазол	Клотримазол
	Кетоконазол	

Первую группу составляют системные (глубокие) микозы, при которых поражаются внутренние органы и центральная нервная система. К таким микозам относят кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др.

Вторую группу относятся поверхностные микозы (дерматомикозы) – грибковые поражения кожи, ногтей, волос, вызванные дерматофитами. К дерматомикозам относятся трихофития, микроспория, эпидермофития и др.

Третью группу составляют кандидамикозы. Возбудителем кандидамикозов обычно является *Candida albicans*. Чаще всего он поражает слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов, половых органов. В редких случаях при выраженным иммунодефиците может возникнуть грибковая септицемия.

Для лечения грибковых заболеваний используют антибиотики и синтетические средства.

Классификация противогрибковых средств по происхождению и химической структуре

1. Антибиотики

- Полиеновые антибиотики: Амфотерицин В, нистатин, леворин
- Гризофульвин.

2. Синтетические средства

- Производные имидазола: кетоконазол (Низорал), клотримазол (Канестен), миконазол, эконазол (Певарил)
- Производные триазола: флуконазол (Дифлюкан), итраконазол (Орунгал)
- Производные N-метилнафтилина: тербинафин (Ламизил)
- Производные ундециленовой кислоты: ундецин, цинкундан, микосептин
- Бис-четвертичные аммониевые соли: деквалинил (Декамин).

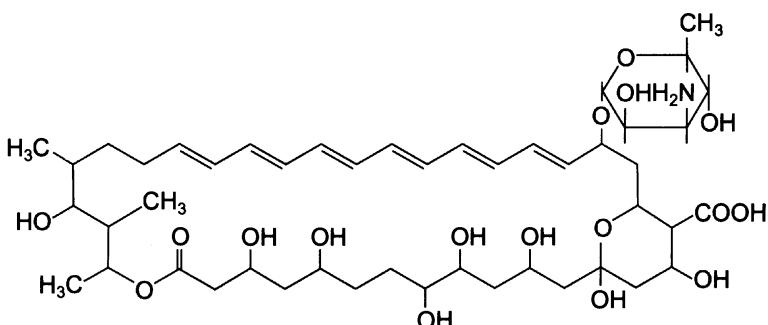
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Полиеновые антибиотики – вещества сложного химического строения, содержащие полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо.

Полиеновые антибиотики связываются с эргостеролом – основным компонентом оболочки грибов, в результате чего в оболочке образуются гидрофильные

поры, через которые из клетки выходят ионы и низкомолекулярные вещества, что приводит к гибели клетки (фунгицидное действие). Поскольку в биомембранах макроорганизма эргостерол отсутствует, полиеновые антибиотики не обладают специфической токсичностью для человека.

Амфотерицин В – антибиотик, продуцируемый лучистыми грибами. Обладает широким спектром противогрибковой активности. Применяется по жизненным показаниям при тяжелых формах системных микозов. Амфотерицин В не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его применяют парентерально. Амфотерицин В проникает во многие органы и ткани, но плохо проходит через ГЭБ. Выделяется из организма почками. $t_{1/2}$ составляет 24–48 ч, но при систематическом применении может возрастать до 15 дней вследствие кумуляции в тканях. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 4–6 ч.



Амфотерицин В

Амфотерицин В очень токсичен и вызывает многочисленные нежелательные побочные эффекты: нефротоксичность (гипокалиемия, гипомагниемия), нейротоксичность (парезы, трепор, судороги), гематотоксичность (анемия), лихорадка, артериальная гипотония, аллергические реакции, диспептические расстройства, местнораздражающее действие (флебиты). При заболеваниях печени и почек препарат противопоказан.

Хистатин и леворин наиболее активно действуют на дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Применяются внутрь. Препараты практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте и оказывают местное действие. Применяются для лечения кандидомикозов слизистых оболочек рта, влагалища, кишечника. С профилактической целью препараты назначаются для предупреждения развития кандидоза при длительном применении антибиотиков широкого спектра действия. При приеме препаратов могут наблюдаться диспептические расстройства и повышение температуры тела.

Гризофульвин – антибиотик, продуцируемый *Penicillium griseofulvum*. По химическому строению отличается от полиеновых антибиотиков. Гризофульвин обладает узким спектром активности (грибы-дерматофиты) и эффективен только при дерматомикозах. Препарат нарушает процесс деления грибковых клеток, т.е. оказывает фунгистатическое действие. Гризофульвин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, особенно при приеме с жирной пищей, и накапливается в кератинсодержащих тканях (кожа, ногти, волосы). Препарат не убивает внедрившиеся в кератин грибы, а предотвращает инфицирование вновь образующегося кератина. Вновь образуемый во время лечения кератин содержит гризофульвин и поэтому устойчив к грибковой инвазии. Таким образом, выздоровление наступает при полной замене инфицированного кератина. Применяется гризофульвин при поражениях стоп, кистей, кожи головы, волос и ногтей.

При инфекциях кожи и волос лечение проводят в течение 2–6 нед, ногтей – 6–12 мес. При приеме препарата возможны следующие побочные эффекты: диспептические расстройства, нейротоксичность (головокружение, головная боль), нарушение функций печени, аллергические реакции. Препарат нельзя назначать при тяжелых поражениях печени, беременности, системной красной волчанке.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Механизм действия азолов (производные имидазола и триазола) и тербинафина связан с нарушением образования эргостерина в грибковой клетке. Эти препараты ингибируют ключевые ферменты биосинтеза эргостерина (рис. 38.1).

Подавление синтеза эргостерина приводит к нарушению образования клеточной мембранны и подавлению репликации грибов. Тип действия этих препаратов зависит от концентрации: в малых дозах – преимущественно фунгистатическое действие, в больших – фуницидное.

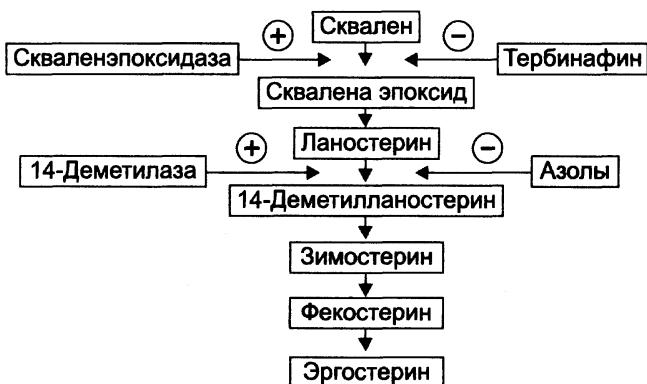


Рис. 38.1. Механизм противогрибкового действия азолов и тербинафина.

Производные имидазола и триазола являются противогрибковыми средствами широкого спектра действия. Резистентность грибов к этой группе встречается редко. Данная группа представлена препаратами для местного и системного применения.

Кетоконазол – противогрибковый препарат, эффективный при поверхностных и системных микозах. Хорошо вс�ывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ практически не проходит. Метаболизируется в печени, выделяется преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Препарат характеризуется значительной токсичностью. Оказывает нейротоксическое действие, вызывает поражение печени, нарушает биосинтез стероидных гормонов, что проявляется гинекомастией, импотенцией (антиандrogenное действие).

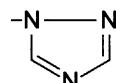
Клотrimазол и эконазол применяются местно при дерматомикозах.

Миконазол применяется местно при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек, внутрь и внутривенно при системных микозах. При приеме препарата возможны диспептические явления и аллергические сыпи.

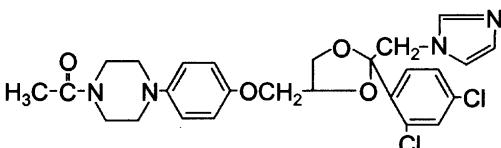
Флуконазол – противогрибковый препарат из группы производных триазола; содержит 2 атома фтора. Применяется при системных микозах. Назначают флуконазол внутрь и внутривенно. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается. Биодоступность составляет 90%. С белками плазмы крови связы-



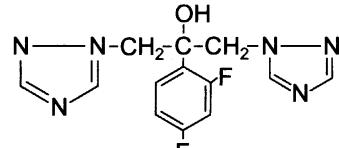
Структура имидазола



Структура триазола



Кетоконазол

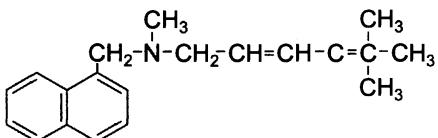


Флуконазол

вается незначительно (11–12%). Хорошо проникает во все биологические жидкости в организме. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде. При применении препарата возможны тошнота, рвота, диспепсия, аллергические реакции.

Итраконазол эффективен при системных микозах. Применяется внутрь. Побочные эффекты: диспептические явления, нарушение функций печени (при длительном применении), аллергические реакции, головная боль, головокружение.

Тербинафин – представитель нового класса противогрибковых препаратов – ингибиторов скваленэпоксидазы. Подавление активности сквален-эпоксидазы приводит к дефициту эргостерола в грибковой клетке, что приводит к торможению репликации грибов. Кроме того, происходит внутриклеточное накопление сквалена, приводящее к гибели грибковой клетки (фунгицидное действие).



Тербинафин

Тербинафин – противогрибковое средство для лечения дерматомикозов. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинках. Метаболизируется в печени. Показания к применению тербинафина: трихофития, микроспория, онихомикозы (грибковые поражения ногтей), а также отрубевидный (разноцветный) лишай. Применяют препарат внутрь (в виде таблеток) и местно (в виде крема). При введении внутрь возможны: потеря аппетита, тошнота, боли в животе, диарея, кожные реакции в виде сыпи; при применении крема – гиперемия, зуд, ощущение жжения, аллергические реакции.

Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют также препараты ундециленовой кислоты и ее солей (мази «Цинкундан», «Ундецин», мicosептин).

При лечении кандидамикозов местно применяют бис-четвертичное аммониевое соединение – деквалинил, оказывающее антибактериальное и фунгицидное действие. Назначают деквалинил в виде 0,5% и 1% мази при лечении грибковых заболеваний кожи, а также в виде карамели (каждая карамель содержит 0,15 мг препарата) при воспалительных заболеваниях полости рта и кандидозном стоматите. Переносится препарат хорошо.

Взаимодействие противогрибковых средств с другими лекарственными средствами

Противогрибковые средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Амфотерицин В	Глюкокортикоиды Аминогликозиды Цитостатики	Усиление нефротоксического действия
Гризофульвин	Антикоагулянты непрямого действия Пероральные контрацептивы Пероральные гипогликемические средства Метилксантины	Ускорение метаболизма взаимодействующих препаратов
Кетоконазол	Антациды, холиноблокаторы, H ₂ -блокаторы	Уменьшение всасывания кетоконазола
	Глюкокортикоиды Антикоагулянты непрямого действия	Повышение концентрации взаимодействующих препаратов в плазме крови
	Терфенадин, Астемизол	Риск развития аритмий
Флуконазол	Антикоагулянты непрямого действия, Фенитоин, Циклоспорин, Метилксантины	Повышение концентрации взаимодействующих препаратов в плазме крови
	Рифампицин	Ускорение метаболизма флуконазола
Тербинафин	Рифампицин	Ускорение метаболизма тербинафина
	Циметидин	Замедление метаболизма тербинафина

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Амфотерицин В (Amphotericin B)	Амфостат Фунгизон	Порошок во флаконах по 50 000 ЕД; мазь в тубах по 15 и 30 г	Применяется в условиях стационара
Гризофульвин (Griseofulvinum)	Фульцин	Таблетки по 0,125 г; суспензия по 100 мл в банках из стекло-массы; линимент 2,5%	Таблетки принимать после еды и запивать одной столовой ложкой подсолнечного масла
Нистатин (Nystatinum)	Фунгистатин	Таблетки, свечи и вагинальные суппозитории, мазь	Таблетки принимать 3–4 раза в день, не разжевывать. Не принимать двойных доз. Мазь наносить тонким слоем на пораженные поверхности 2 раза в сутки
Кетоконазол (Ketoconazolum)	Низорал	Таблетки по 200 мг в упаковке по 20–30–60 шт.	Внутрь по 200 мг один раз в день во время еды

Окончание таблицы

1	2	3	4
Клотrimазол (Clotrimazolum)	Канестен	1% крем в тубах по 20 г; 1% раствор во флаконах по 15 мл; таблетки интравагинальные по 0,1 г	Крем наносят тонким слоем 2–3 раза в сутки на пораженную поверхность. Курс лечения 4–6 нед
Флуконазол (Fluconazolum)	Дифлюкан	Капсулы по 0,05, 0,1, 0,15 и 0,2 г; 0,2% раствор во флаконах; 0,5% сироп	Внутрь по 200–400 мг 1 раз в сутки. Курс лечения 7–30 дней в зависимости от патологии
Итраконазол (Itraconazolum)	Орунгал	Капсулы по 0,1 г	Капсулы принимать сразу после еды, проглатывать целиком. Не принимать двойных доз
Тербинафин (Terbinafinum)	Ламизил	Таблетки по 0,125 и 0,25 г; 1% мазь в тубах	Внутрь в дозе 0,125 г 2 раза в день или в дозе 0,25 г 1 раз в день независимо от приема пищи. Крем наносить тонким слоем на пораженные участки 1–2 раза в день, слегка втирая

Глава 39.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы – облигатные внутриклеточные паразиты, использующие для репликации биосинтетический аппарат клеток организма-хозяина. В связи с этим многие химические соединения, тормозящие репликацию вирусов, также угнетают жизнедеятельность клеток хозяина и оказывают выраженные токсические эффекты. В последнее время удалось установить, что заражение вирусами приводит к активации в клетках хозяина ряда вирусоспецифичных биохимических реакций, которые наблюдаются только при репликации вирусных геномов и не являются жизненно необходимыми для клеток хозяина. Именно эти реакции могут служить мишениями при создании избирательно действующих противовирусных средств.

Процесс репликации вируса протекает в несколько этапов. Он начинается с фиксации (адсорбции) вируса к специфическим рецепторам клеточной стенки. Затем начинается проникновение (виропексис) вирионов внутрь клетки хозяина. Клетка путем эндоцитоза захватывает прикрепленные к ее оболочке вирусы внутрь. После растворения лизосомальными ферментами вирусной оболочки освобождается нуклеиновая кислота (депротеинизация вируса), которая проникает в ядро клетки и начинает управлять процессом размножения вируса. Сначала она заставляет клетку синтезировать так называемые «ранние» белки-ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот дочерних вирусных частиц. Затем происходит синтез вирусной нуклеиновой кислоты. Следующим этапом является синтез «поздних» или структурных белков с последующей сборкой вирусной частицы. Последний этап взаимодействия вируса и клетки заключается в выходе зрелых вирионов во внешнюю среду.

528 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Противовирусные средства – это лекарственные вещества, способные тормозить процессы адсорбции, проникновения и размножения вирусов.

Для профилактики и лечения вирусных инфекций применяют химиотерапевтические препараты, интерфероны и индукторы интерферона.

Противовирусные средства

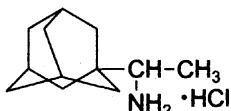
Химиотерапевтические препараты, применяемые при вирусных инфекциях, классифицируют в зависимости от направленности действия на различные стадии взаимодействия вирусной частицы с клетками макроорганизма (табл. 39.1., рис. 39.1).

Таблица 39.1. Классификация противовирусных средств

Стадия взаимодействия	Группа	Препараты
Адсорбция и проникновение вируса в клетку	Препараты иммуноглобулинов	Гамма-глобулин Сандоглобулин
	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Депротеинизация вируса	Производные адамантана	Амантадин, ремантадин
Образование активных белков из неактивного полипротеина	Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, ганцикловир Фамцикловир, валацикловир Рибавирин, идоксуридин Видарабин
	Производное фосфорномуравьиной кислоты	Зидовудин, ламивудин Диданозин, зальцитабин Фоскарнет натрия
Синтез структурных белков вируса	Производные пептидов	Саквинавир, индинавир

Гамма-глобулин (иммуноглобулин G) содержит специфические антитела к поверхностным антигенам вируса. Препарат вводится внутримышечно 1 раз в 2–3 нед для профилактики гриппа, кори в период эпидемии. Другой препарат человеческого иммуноглобулина G – Сандоглобулин – вводится внутривенно 1 раз в месяц по тем же показаниям. При применении препаратов возможно развитие аллергических реакций.

Римантадин (Ремантадин) и **Амантадин** (Мидантан) являются трициклическими симметричными адамантанами. Применяют препараты с целью раннего лечения и профилактики гриппа типа A₂ (азиатский грипп). Назначают внутрь. К наиболее выраженным побочным эффектам препаратов относятся: бессонница, нарушения речи, атаксия и другие нарушения центральной нервной системы.



Римантадин

Рибавирин (Виразол, Рибамидил) – синтетический аналог гуанозина. В организме препарат фосфорилируется, превращаясь в моно- и трифосфат. Моно-

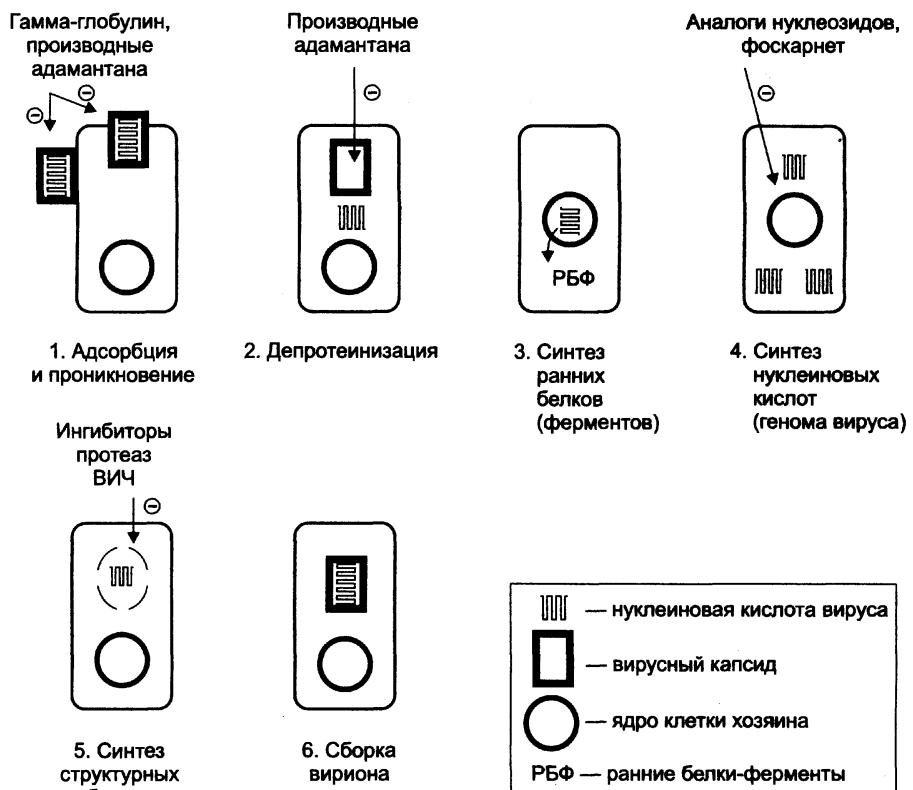
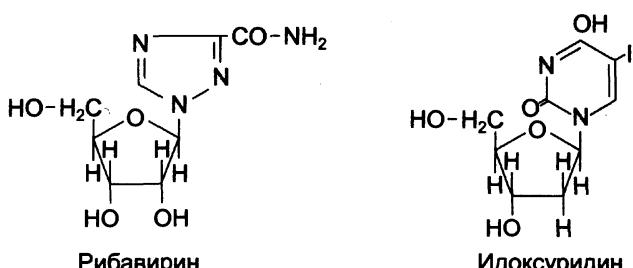


Рис. 39.1. Стадии взаимодействия вируса с клеткой макроорганизма и направленность действия противовирусных средств.

фосфат рибавирина является конкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к угнетению синтеза гуаниновых нуклеотидов, а трифосфат ингибирует вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование мРНК. В результате подавляется репликация как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов.



Рибавирин применяется при гриппе типа А и В, герпесе, гепатите А, гепатите В в острой форме, кори, а также инфекциях, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом. Препарат применяется внутрь и ингаляционно. При применении препарата возможны бронхоспазм, брадикардия, остановка дыхания (при ингаляции). Кроме того, отмечаются кожные сыпи, конъюнктивит, тошнота, боли в животе. Рибавирин оказывает тератогенное и мутагенное действие.

Идохуродин (Керецид) — синтетический аналог тимицина. Препарат встраивается в молекулу ДНК, в связи с чем подавляет репликацию некоторых ДНК-содержащих вирусов. Применяют идохуродин местно при герпетическом

530 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

кератите. Для лечения герпетического кератита препарат апплицируют на роговицу (0,1% раствор или 0,5% мазь). Препарат может вызывать контактный дерматит век, помутнение роговицы, аллергические реакции. Идоксуридин является высокотоксичным препаратом, поэтому для резорбтивного действия не используется.

Видарабин (Аденин арабинозид) – синтетический аналог аденина. Проникнув в клетку, препарат фосфорилируется с образованием трифосфатного производного, которое ингибитирует вирусную ДНК-полимеразу, что приводит к подавлению репликации ДНК-содержащих вирусов. Сродство к вирусной ДНК-полимеразе у видарабина значительно выше, чем к ДНК-полимеразе клеток млекопитающих, поэтому он наименее токсичен из аналогов нуклеозидов.

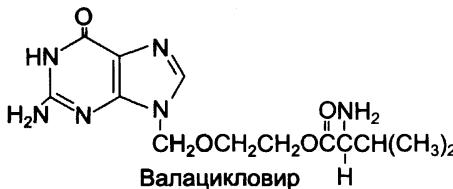
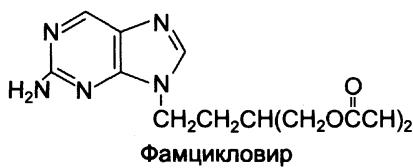
Видарабин применяется при герпетическом энцефалите (вводят внутривенно) и при герпетическом кератите (местно в виде мазей). Из побочных эффектов возможны диспептические явления, кожные сыпи, нарушения со стороны центральной нервной системы (атаксия, галлюцинации и др.).

Ацикловир (Зовиракс, Виролекс) – синтетический аналог гуанина. После внедрения в пораженную вирусом клетку препарат фосфорилируется вирусной тимидинкиназой и превращается в ацикловир-монофосфат, который под влиянием тимидинкиназы клетки хозяина превращается в ацикловир-дифосфат, а затем в активную форму ацикловир-трифосфат, ингибирующий вирусную ДНК-полимеразу, что приводит к нарушению синтеза вирусной ДНК.

Избирательность противовирусного действия ацикловира связана во-первых с тем, что он фосфорилируется только вирусной тимидинкиназой (в здоровых клетках препарат неактивен), а во-вторых, чувствительность вирусной ДНК-полимеразы к ацикловиру в сотни раз выше, чем к аналогичному ферменту в клетках макроорганизма.

Ацикловир избирательно подавляет репликацию вируса простого и опоясывающего герпеса. При поражении кожи и слизистых оболочек (герпес губ, половых органов) ацикловир применяют местно в виде 5% крема; в глазной практике при герпетическом кератите – в виде 3% глазной мази. При обширных поражениях вирусом простого герпеса кожи и слизистых оболочек ацикловир назначают внутрь. При приеме внутрь препарат всасывается из желудочно-кишечного тракта не полностью (примерно, 20%). Внутривенно препарат применяют для профилактики и лечения герпетических поражений у больных с иммунодефицитом, а также для профилактики герпетической инфекции при пересадке органов у больных с тяжелыми нарушениями иммунной системы.

При приеме ацикловира внутрь возможны диспептические расстройства, головная боль, аллергические реакции. При внутривенном введении препарата воз-



можны обратимые неврологические нарушения (спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение и др.). Иногда наблюдаются нарушения функций печени и почек. При местном применении возможно ощущение жжения, шелушение, сухость кожи.

Ганцикловир – синтетический аналог 2-дезоксигуанозинового нуклеозида. Препарат близок по структуре к ацикловиру. В отличие от ацикловира ганцикловир более эффективен и, кроме того, действует не только на вирусы герпеса, но и на цитомегаловирус (ЦМВ). В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается сначала в монофосфат при участии фермента – фосфотрансферазы вируса (тимидинкиназа цитомегаловируса малоактивна), а затем в трифосфат, который ингибитирует ДНК-полимеразу вируса и включается в вирусную ДНК, что приводит к прекращению ее elongации и торможению репликации вируса. Поскольку фосфотрансфераза имеется также в клетках макроорганизма, ганцикловир способен нарушать синтез ДНК в здоровых клетках, что обуславливает высокую токсичность препарата.

Ганцикловир применяется для лечения цитомегаловирусного ретинита, ЦМВ-инфекции у больных СПИДом, ЦМВ-инфекции у онкологических больных с иммуносупрессией, а также для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации органов. Препарат применяется внутрь и внутривенно.

Главные побочные эффекты ганцикловира – нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Иногда отмечаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, артериальная гипо- или гипертензия), нервной системы (судороги, трепет и т.д.).

Препарат может нарушать функции печени и почек.

Фамцикловир – синтетический аналог пурина. В организме препарат метаболизируется с образованием активного метаболита – пенцикловира, который в клетках, инфицированных вирусами герпеса и ЦМВ, последовательно фосфорилируется, а затем ингибирует синтез вирусной ДНК, что приводит к подавлению репликации вируса.

Применяется фамцикловир при опоясывающем герпесе и постгерпетической невралгии. При применении препарата возможны: головная боль, тошнота, аллергические реакции.

Валацикловир (Валтрекс) – валоловый эфир ацикловира. При первом прохождении через печень превращается в ацикловир, который после фосфорилирования оказывает противогерпетическое действие. Валацикловир отличается от ацикловира большей биодоступностью при энтеральном приеме (примерно 54%). Применяется препарат внутрь.

Зидовудин (Азидотимидин, Ретровир, AZT) – синтетический аналог тимидина, подавляющий репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). В клетках, инфицированных вирусом, зидовудин под действием вирусной тимидинкиназы превращается в монофосфат, а затем под влиянием ферментов клетки хозяина в ди- и трифосфат. Зидовудин-трифосфат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу), препятствуя образованию ДНК из вирусной РНК. В результате подавляется синтез мРНК и, соответственно, вирусных белков.

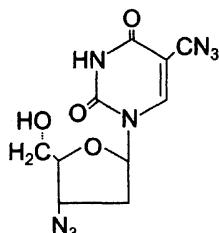
Избирательность противовирусного действия зидовудина связана с тем, что обратная транскриптаза ВИЧ в 20–30 раз более чувствительна к ингибиющему действию препарата, чем ДНК-полимераза клеток макроорганизма.

Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, однако подвергается биотрансформации при «первом прохождении» через печень. Биодос-

532 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

тупность составляет 65%. Проходит через плацентарный и ГЭБ. $t_{1/2}$ составляет 1 ч. Выводится почками.

Назначается внутрь по 0,1 г 5–6 раз в день.

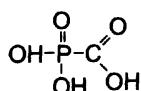


Зидовудин

Зидовудин вызывает гематологические нарушения: анемию, лейкопению, тромбоцитопению. При применении препарата наблюдаются головная боль, возбуждение, бессонница, диарея, высыпания на коже и лихорадка.

Ламивудин, диданозин и залцитабин аналогичны зидовудину по фармакологическому действию.

Фоскарнет натрия – производное фосфорномуравьиной кислоты. Препарат ингибирует ДНК-полимеразу вирусов. Применяется при цитомегаловирусном ретините у больных СПИДом.



Фоскарнет

Кроме того, препарат используется в случае неэффективности ацикловира при герпетической инфекции. Для проявления противовирусной активности фоскарнету не требуется фосфорилирование вирусной тимидинкиназой, поэтому он ингибирует ДНК-полимеразу вируса герпеса даже у ацикловирустойчивых штаммов, характеризующихся дефицитом тимидинкиназы.

Фоскарнет вводится внутривенно. Препарат характеризуется нефротоксичностью. При его применении могут возникать лихорадка, тошнота, рвота, понос, головные боли, судороги.

К группе средств, нарушающих синтез структурных белков вируса, относятся препараты, ингибирующие протеазы ВИЧ. По химической структуре ингибиторы ВИЧ протеаз являются производными пептидов.

Синтезированы ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. К ним относятся невирапин, делавирдин и др.

Функция протеазы ВИЧ заключается в расщеплении полипептидной цепочки структурного белка ВИЧ на отдельные фрагменты, необходимые для построения вирусной оболочки. Ингибирование этого фермента приводит к нарушению образования структурных элементов вирусного капсида. Репликация вируса замедляется. Избирательность противовирусного действия препаратов этой группы обусловлена тем, что протеаза ВИЧ по структуре существенно отличается от аналогичных ферментов человека.

В медицинской практике используются следующие препараты: саквинавир (Инвираза), нельфинавир (Виросепт), индинавир (Криксиван), лопинавир и др. Назначаются препараты внутрь. При применении препаратов могут быть диспептические расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз.

И н т е р ф е р о н а м и называют группу эндогенных низкомолекулярных гликопротеинов, вырабатываемых клетками организма при воздействии на них вирусов, а также ряда биологически активных веществ эндогенного и экзогенного происхождения.

Впервые интерферон был открыт в 1957 г., когда было обнаружено, что клетки, инфицированные вирусом гриппа, начинают вырабатывать и выделять в окружающую среду особый белок, препятствующий размножению вирусов в клетках. Это послужило основанием считать его одним из важнейших эндогенных факторов защиты организма от первичной вирусной инфекции. Впоследствии была выявлена иммуномодулирующая и противоопухолевая активность интерферона.

Известны 3 основных типа интерферонов: α -интерферон (с разновидностями α_1 и α_2), β - и γ -интерфероны. α -Интерферон продуцируется лейкоцитами, β – фибробластами, а γ – Т-лимфоцитами, продуцирующими лимфокины.

Механизм противовирусного действия интерферонов связан с тем, что они стимулируют выработку рибосомами клеток хозяина ферментов, которые тормозят трансляцию вирусной мРНК и, соответственно, синтез вирусных белков. В результате репродукция вирусов подавляется.

Интерфероны характеризуются широким спектром противовирусного действия.

В качестве противовирусных средств в основном применяют препараты α -интерферонов.

И н т е р ф е р о н – лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека. Применяется для профилактики и лечения гриппа, а также других острых респираторных инфекций (ОРВИ). Растворы препарата закапывают в носовые ходы.

И н т е р л о к – очищенный α -интерферон, полученный из донорской крови человека (с помощью биосинтетических технологий). Применяется в виде глазных капель для лечения вирусных заболеваний глаз (кератитов, конъюнктивитов), вызванных герпетической инфекцией.

Р е а ф е р о н – рекомбинантный интерферон-альфа, получаемый генно-инженерным способом. Применяют реаферон при вирусных и опухолевых заболеваниях. Препарат эффективен при вирусном гепатите, конъюнктивите, кератите, а также хроническом миелолейкозе. Имеются также данные о применении реаферона в комплексной терапии рассеянного склероза. Применяется препарат внутримышечно, субконъюнктивально и местно.

И н т р о н А – рекомбинантный интерферон альфа-2b. Применяют препарат при множественной миеломе, саркome Капоши, волосато-клеточном лейкозе и других онкологических заболеваниях, а также при хроническом гепатите В и С, синдроме приобретенного иммунодефицита. Вводится под кожу и внутривенно.

Б е т а ф е р о н (Интерферон бета-1b) представляет собой негликозилированную форму человеческого интерферона-бета. Является лиофилизованным белковым продуктом, получаемым методом рекомбинации ДНК. Препарат используется в комплексной терапии рассеянного склероза. Вводится под кожу.

При применении интерферонов возможны гематологические нарушения (лейко- и тромбоцитопения), кожные аллергические реакции, гриппоподобное состояние (повышение температуры, озноб, миалгия, головокружение).

И н д у к т о р ы и н т е р ф е р о н а (интерфероногены) – вещества, которые при введении в организм стимулируют образование эндогенного интерферона. Часто интерфероногенное действие сочетается с иммуномодулирующей активностью.

Интерфероногенной активностью обладают некоторые препараты липополисахаридной природы (Продигиозан), низкомолекулярные полифенолы, флуорены и др. Иммуномодулирующей активностью, сопровождающейся индукцией интерферона, обладает производное бензимидазола – дигазол.

К индукторам интерферона относятся полудан и неовир.

П о л у д а н – полиаденилуридиловая кислота. Препарат применяют у взрослых при вирусных заболеваниях глаз. Назначают в виде глазных капель и инъекций под конъюнктиву.

Н е о в и р – натриевая соль 10-метиленкарбоксилат-9-акридина. Препарат используют для лечения хламидийной инфекции. Вводят внутримышечно.

Глава 40.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Противопротозойные средства используются для лечения заболеваний, вызываемых патогенными простейшими – особым типом микроскопических одноклеточных живых организмов с более сложной, чем у бактерий, клеточной организацией, способных паразитировать и размножаться в органах и тканях организма человека.

40.1. ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

Хлорохин (Делагил, Хингамин), гидроксихлорохин (Плаквенил, Хлоквин), фансидар, пираметамин (Дара прим, Хлоридин), хинин, примахин (Авлон).

Противомалярийные средства применяются для профилактики и лечения малярии – инфекционного заболевания, проявляющегося приступами лихорадки, анемией, увеличением печени и селезенки. Возбудители болезни – малярийные плазмодии, передаются самками комаров рода *Anopheles* в географических зонах с температурой воздуха 16–30 °C в период активности комаров. В естественных условиях у человека малярию вызывают 4 вида плазмодиев: *vivax* (возбудитель 3-дневной малярии – с приступами лихорадки через день), *ovale* (возбудитель 3-дневной *ovale*-малярии), *falciparum* (возбудитель тропической малярии – наиболее тяжелой) и *malariae* (возбудитель 4-дневной малярии). Лица с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах не восприимчивы к тропической малярии.

Малярийные плазмодии имеют два цикла развития. Бесполый цикл развития (*шизогония*) происходит в организме человека, половой (*спорогония*) – в теле комара.

После комариного укуса спорозоиты попадают в кровь, а затем в печень (лекарственных средств, действующих на спорозоиты, в настоящее время не существует). Из спорозоитов происходит развитие первичной тканевой формы плазмодия – трофозоитов (*преэритроцитарная форма*). Из печени плазмодии попадают в кровь, где часть из них в эритроцитах превращается в половые формы (*гаметоциты*), развитие которых может продолжаться в желудке комаров, заражающих-ся при укусах и переносящих возбудителей к другим людям.

Большая часть плазмодиев содержится в эритроцитах (*эритроцитарная форма*). В результате их размножения происходит разрушение эритроцитов и выход в плазму крови самих плазмодиев и токсических продуктов их метаболизма. При

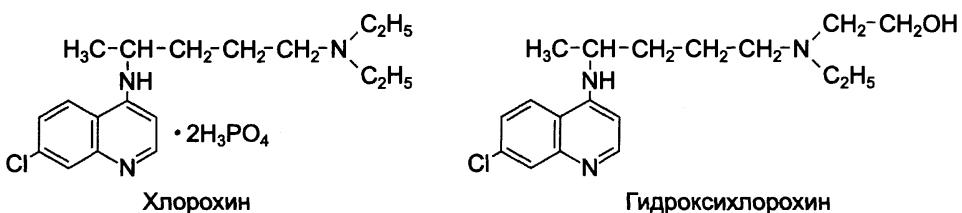
этом развивается характерный приступ малярии: озноб (момент выхода плазмодиев из эритроцитов), затем жар (температура тела 40 °С и выше) и потоотделение. По окончании (через несколько часов) приступа малярии безлихорадочный период продолжается 1 день при 3-дневной малярии, 2 дня – при 4-дневной и менее суток – при тропической малярии. После 1–2 циклических приступов заметно увеличиваются печень и селезенка, развивается анемия. Через несколько недель циклические приступы повторяются, постепенно затихая в течение 1–1,5 лет при тропической малярии.

При 3-дневной (*vivax* и *ovale*) малярии возможно длительное нахождение плазмодиев в печени (*паразитоцитарная форма*), а при 4-дневной малярии – в эритроцитах, что может приводить к развитию повторных приступов в течение десятилетий.

Противомалярийные средства могут использоваться для купирования (лечения) приступов малярии, а также в качестве профилактических средств для химиопрофилактики рецидивов (отдаленных приступов) заболевания, для общественной химиопрофилактики (предупреждение заражения комара) и индивидуальной (личной) химиопрофилактики (предупреждение заражения комаром человека).

Для лечения (купирования приступов) малярии применяются средства, действующие на эритроцитарные формы плазмодиев (*гематоизотропные средства*): хлорохин, гидроксихлорохин, пираметамин и хинин.

Хлорохин и гидроксихлорохин вызывают гибель бесполых эритроцитарных форм всех видов плазмодиев в результате связывания и изменения свойств их ДНК. Хлорохин действует еще и гаметоцидно. Концентрация средств в эритроцитах в 2–5 раз превосходит концентрацию в плазме крови. Выделяются из организма с мочой очень медленно (полностью – за несколько месяцев). Обладают противовоспалительным и умеренным иммунодепрессивным действием. Применяются для лечения всех видов малярии, а также амебиаза, ревматических заболеваний и фотодерматоза.



Хлорохин и гидроксихлорохин противопоказаны при псориазе, немалярийных поражениях печени и системы крови, заболеваниях ЦНС, беременности и дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. При длительном применении (особенно хлорохина) для лечения ревматических заболеваний в больших дозах возможны: развитие дерматита, помутнение роговицы (и другие нарушения зрения), поседение, психозы, судороги, диспептические расстройства.

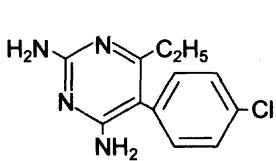
При хлорохинустойчивой (обычно неосложненной тропической) малярии применяется фансидар – комбинированный препарат, содержащий противомалярийное средство пираметамин и сульфаниламидный препарат сульфадоксин, повышающее его эффективность.

Пираметамин – противомалярийное средство с наиболее широким спектром действия, которое подавляет развитие бесполых эритроцитарных форм всех видов плазмодиев, а также вызывает повреждение половых форм, что приводит к нарушению развития возбудителей в кишечнике комара. Механизм его действия

536 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

связан с ингибиением дигидрофолатредуктазы. Он может применяться для личной профилактики малярии при угрозе заражения.

Пираметамин действует медленнее хлорохина, поэтому при лечении тяжелых форм тропической малярии применяется х и н и н , оказывающий при внутривенном введении быстрый эффект, сопряженный, однако, с высоким риском токсичности.



Пираметамин



Хинин

Для предупреждения отдаленных рецидивов заболевания применяются средства, активные в отношении тканевых форм плазмодиев (*гистоизотропные средства*) – пираметамин, подавляющий преэритроцитарные формы и п р и м а х и н ,



Примахин

подавляющий паэритроцитарные формы всех видов плазмодиев. Примахин применяется не только для профилактики отдаленных рецидивов 3-дневной малярии, но и для общественной химиопрофилактики, поскольку подавляет развитие половых форм всех видов плазмоидов. Препарат обычно хорошо переносится, однако возможны обратимый цианоз (метгемоглобинемия), боли в животе и сердце, общая слабость. У лиц с врожденной недостаточностью в эритроцитах глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (коренное население стран Средиземноморья, Закавказья и Африки) может возникнуть массированный распад эритроцитов (*гемолиз*), с развитием желтухи, поражением почек (*гемоглобинурия*) и гемолитической анемией.

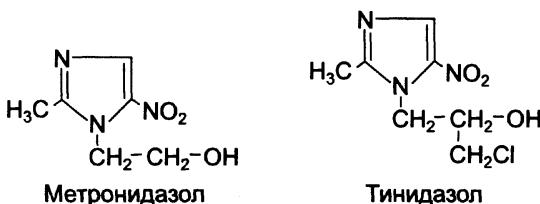
40.2. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРИХОМОНИАЗА, ЛЕЙШМАНИОЗА, АМЕБИАЗА И ДРУГИХ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Метронидазол (Клион, Метрогил, Трихопол, Флагил), тинидазол, трихомонацид, солюсурьмин, аминохинол, эметина гидрохлорид.

Трихомониаз является венерическим заболеванием, передающимся половым путем. Возбудителем являются трихомонады трех видов. Трихомонады паразитируют в половых органах и мочевыводящих путях, вызывая выделения, зуд и болезненность.

М е т р о н и д а з о л – производное нитроимидазола, оказывающее антипротозойный и бактерицидный эффекты в отношении микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные формы препарата нарушают репликацию ДНК и синтез белка в клетке возбудителя, ингибируют тканевое дыхание.

Применяется при протозойных инфекциях – трихомониазе, лямблиозе, балантидиазе, амебной дизентерии и внециническом амебиазе, а также при анаэробной или смешанной анаэробно-аэробной инфекции ЦНС, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, органов малого таза и для лечения язвенной болезни (активны в отношении хеликобактерий). При приеме внутрь хорошо всасывается вне зависимости от приема пищи, хорошо проходит через тканевые барьеры, метаболизируется в печени, выводится с мочой (80%).



Тинидазол, в отличие от метронидазола, применяется только внутрь, его нельзя вводить парентерально, кроме того, он назначается в 2 раза реже (при трихомониазе – однократно).

При применении нитроимидазолов возможны диспептические расстройства, стоматит, головная боль, депрессия, бессонница, нарушение координации движений, судорожные приступы и периферическая нейропатия, цистит, недержание мочи, нейтропения, кандидоз и аллергические реакции.

Применение метронидазола и тинидазола может сопровождаться окрашиванием мочи в темный цвет.

Метронидазол и тинидазол противопоказаны при гиперчувствительности, беременности (I триместр), лактации и органических заболеваниях ЦНС.

Трихомониаз оказывает трихомонацидное действие. Эффект обусловлен взаимодействием с молекулой ДНК, что приводит к нарушению ее репликации и транскрипции. После приема внутрь быстро и полностью всасывается. Биодоступность достигает 100%. C_{\max} в крови достигается через 1–3 ч, после ректального или вагинального введения – через 4 ч. До 20% в крови связывается с белками. Хорошо проникает в различные органы и ткани, в том числе в спинномозговую жидкость. Наибольшие концентрации создаются в скелетной мускулатуре и жировой ткани. $t_{1/2}$ составляет 6–8 ч. Метаболизируется в печени. Экскретируется, в основном, почками, причем 30–50% – в неизмененном виде.

Показан при трихомониазе у мужчин и женщин.

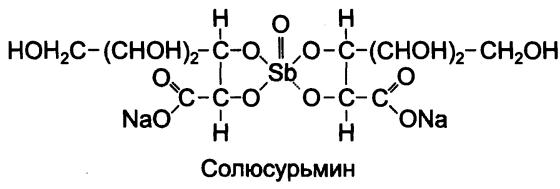
Противопоказан при гиперчувствительности, нарушении функций печени и почек, беременности, лактации.

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, рвота; при местном применении – раздражение слизистых оболочек (у мужчин – обильные выделения из уретры, у женщин – неприятные ощущения и выделения из влагалища).

Лейшманиоз – протозойное заболевание, которое передается с укусами москитов вида *Phlebotomus* и может протекать с образованием кожных узелков и хронических язв кожи (**кожный лейшманиоз**), которые могут распространяться по лимфатическим протокам и приводить к обширному кожному поражению (возбудители – *Leishmania tropica*, *braziliensis*, *mexicana*), либо к поражению внутренних органов (возбудитель – *Leishmania donovani*), преимущественно печени и селезенки (**висцеральный лейшманиоз, или кала-азар**).

538 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Высокоэффективными средствами для лечения лейшманиоза являются препараты сурьмы – трехвалентные неорганические соединения, а также – комплексное соединение пятивалентной сурьмы с глюконовой кислотой – с о л ю - с у р ь м и н , содержащий 21–23% сурьмы.



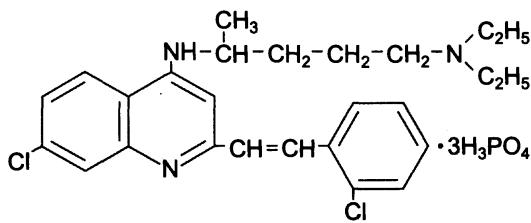
Препарат выпускают в виде ампул по 10 мл 20% раствора, вводят внутривенно 2 раза в день 3 нед, начиная с 1/3 полной суточной дозы, через 3–4 инъекции увеличивая дозу солюсурьмина до полной суточной дозы – 0,5 мл/кг.

При повторном обострении (рецидиве) заболевания проводят повторный курс после перерыва в 2 мес. Солюсурьмин противопоказан при сопутствующих острых инфекционных заболеваниях, значительной дистрофии и интоксикации. При висцеральном лейшманиозе, если препарат назначают по жизненным показаниям, противопоказания не учитывают.

Лямблии и амебы поражают преимущественно желудочно-кишечный тракт. Амебы вызывают тяжелую дизентерию (*амебиаз*) и могут быть причиной поражения печени. Лямбилии поражают начальный отдел кишечника, желчные протоки и желчный пузырь, вызывая холецистит.

При амебиазе и лямблиозе применяются метронидазол и тинидазол, аминохинол и эметина гидрохлорид.

А м и н о х и н о л ингибирует синтез белка у простейших, применяется для лечения лямблиоза, кожного лейшманиоза, токсоплазмоза.



При лямблиозе препарат назначается циклами по 5 дней с перерывом между ними 4–7 дней. Обычно проводится 2 цикла, а при недостаточной эффективности – 3 цикла.

Принимают препарат внутрь через 20–30 мин после еды в дозе 0,15 г 2–3 раза в день.

При лейшманиозе назначают по 0,1–0,15 г 3 раза в день двумя циклами по 10–15 дней с перерывом 5–7 дней.

Для лечения острого и хронического токсоплазмоза принимают по 0,1–0,15 г 3 раза в сутки в сочетании с сульфадимезином (2 г в сутки в 2–3 приема). Лечение проводят циклами (2–3) по 7 дней с перерывами по 10–14 дней.

Для профилактики врожденного токсоплазмоза беременным назначают аминохинол четырьмя циклами, начиная с 8 нед беременности.

Аминохинол обычно хорошо переносится, но у отдельных больных могут быть тошнота, бессонница, шум в ушах, общая слабость. В этих случаях дозу уменьша-

ют или временно прекращают прием препарата. При появлении кожных аллергических реакций прием препарата прекращают.

Эметина гидрохлорид – дигидрохлорид алкалоида эметина, содержащегося в корне ипекакуаны. Является ингибитором синтеза белка, активен при амебной дизентерии в период острых кишечных проявлений, до нормализации стула. Препарат кумулирует, поэтому циклы лечения повторяют при необходимости не ранее чем через 7–10 сут после окончания предыдущего цикла. Инъекции эметина обычно хорошо переносятся. При передозировке могут наблюдаться рвота, боли в конечностях, сердечная недостаточность, полиневриты. При этом лечение эметином необходимо отменить.

Взаимодействие противопротозойных средств с другими лекарственными средствами

Противопротозойные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Хлорохин	НПВС (салицилаты) Глюкокортикоиды Препараты золота Пеницилламин Левамизол	Потенцирование риска развития. Аплазия костного мозга и поражения кожи
Гидроксихлорохин	Магния гидроксид	Образование в ЖКТ трудновыводимых комплексов
	Аминогликозиды	Миорелаксация
	Сердечные гликозиды	Гликозидная интоксикация
	Пеницилламин	Риск анемии и кожных реакций
Пириметамин	Фолиевая кислота	Дефицит фолиевой кислоты
Метронидазол	Барбитураты, фенитоин	Ускорение биотрансформации
	Циметидин	Замедление биотрансформации
	Непрямые антикоагулянты	Риск кровотечений
	Препараты лития	Повышение токсичности лития
	Этиловый алкоголь	Тетурамоподобный эффект
Трихомонацид	Этиловый алкоголь	Тетурамоподобный эффект

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованные (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
1	2	3	4
Хлорохин (Chloroquinum)	Делагил Хингамин	Таблетки по 0,25 г в упаковке по 30 шт.; ампулы по 5 мл 5% раствора № 5	Лечение 3-х дневной малярии – начальная доза 1,0 г, через 6 ч – 0,5 г, на 2-й и 3-й день – снова по 0,5 г

Окончание таблицы

1	2	3	4
Гидроксихлорохин (Hydroxychloroquinum)	Плаквенил Хлоквин	Таблетки по 0,2 г	Принимают внутрь во время или после еды. Взрослым на курс лечения 2,0 г. В 1-й день 0,8 г на 1-й прием, затем через 6–8 ч по 0,4 г. Во 2-й и 3-й дни – по 0,4 г в один прием
Пириметамин (Pirimethamine)	Дараприм Хлоридин	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Принимать внутрь 1 раз в день по 0,05 г 2–4 дня (для лечения 4-дневной или тропической малярии), или по 0,025 г за 3–5 дней до опасности заражения, далее 1 раз в неделю весь период заражения и еще 4–6 нед (профилактика)
Примахин (Primaquium)	Авлон	Таблетки по 0,003 и 0,009 г	Принимать внутрь по 0,015 г в сутки 14 дней. При признаках желтухи отменить
Метронидазол (Metronidazolum)	Арилин Ген-зелерон Дефламон Клион Метрогил Орвагил Трихопекс Трихопол Филмет Флагил Эфлоран	Таблетки по 0,25 и 0,5 г	Принимать внутрь при трихомониазе по 0,5 г 2 раза в сутки или по 0,25 г 3 раза в сутки 7 дней. При амебиазе по 0,75 г (детям по 35–50 мг/кг) 3 раза в день 5–10 дней. При анаэробной инфекции – 7,5 мг/кг каждые 6 ч (не более 4 г/сутки) 7–10 дней. Исключить употребление алкоголя
Трихомонацид (Trichomonacidum)			Внутрь по 0,1 г 3 раза в сутки 3–5 дней. Мужчинам 5–6 раз (1 раз в сутки) в уретру вводят 10 мл 1% раствора. Женщинам – интравагинально суппозитории (50 мг) на ночь в течение 10 дней; курс лечения проводят на протяжении 3 менструальных циклов
Солюсурмин (Solusurminum)		20% раствор в ампулах по 10 мл	Вводится в условиях специализированного стационара под наблюдением врача
Аминохинол (Aminochinolium)		Таблетки по 0,025 и 0,05 г в упаковке по 10 шт.	В процессе лечения необходим контроль за функцией печени, почек, картиной крови
Эметина гидрохлорид (Emetini hydrochloridum)		1% раствор в ампулах по 1 мл	Вводить под кожу или в мышцы по 1,5 мл 2 раза в сутки 4–6 дней

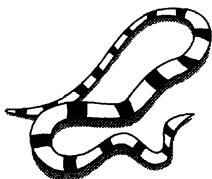
Глава 41.

ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ (АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ) СРЕДСТВА

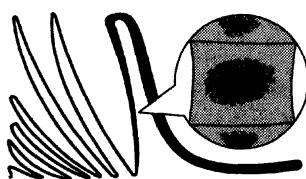
Противоглистные (антигельминтные) средства подавляют нервно-мышечную систему или метаболизм паразитирующих в организме человека червей (гельминтов).

Известно свыше 250 гельминтов, которые могут паразитировать (*инвазироваться*) у человека как бессимптомно, так и в форме заболевания (*гельминтоз*).

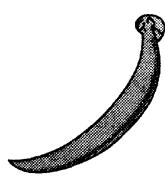
Возбудители гельминтозов (рис. 41.1) относятся к типу круглых червей (*нематоды*), или к типу плоских червей, представленному двумя классами – ленточные черви (*цестоды*) и сосальщики (*трематоды*).



Круглый червь — нематода



Ленточный червь — цестода



Сосальщик — трематода

Рис. 41.1. Возбудители гельминтозов.

Патогенная роль гельминтов определяется местом их обитания (органом или тканью) и обусловлена механическим и токсико-аллергическим воздействием. Основным местом паразитирования зрелых форм большинства представителей нематод, цестод и некоторых трематод является кишечник. Многие трематоды, а также отдельные виды нематод и цестод паразитируют вне кишечника – в подкожной клетчатке и мышцах, во внутренних органах (печени, легких, мозге и др.) и в кровеносных сосудах.

Нематодозы являются повсеместно распространенными гельминтозами. К ним относятся локализованные в тонком кишечнике *аскаридоз* (инфекция у каждого 3-го жителя Земли), *энтеробиоз* и *стронгилоидоз*; в толстом кишечнике – *трихоцефалез*. Скелетная мускулатура поражается внешищенным нематодозом – *трихинеллез*. Наиболее разнообразны нематодозы в странах с теплым климатом, где нередки инвазии червями нескольких видов (*полиинвазия*) и распространены кишечные (*анкилостомидоз*, *некатороз*) и внешищенные нематодозы, поражающие подкожную клетчатку (*дракункулез*), кровеносные сосуды (*филяриоз*), глаза и лимфатические сосуды (*онхоцеркоз*). В странах Азии, Африки и Латинской Америки инвазия анкилостомидами достигает 50%.

К цестодозам относятся широко распространенные кишечные инвазии, вызываемые ленточными червями, – *тениаринхоз*, *дифиллотриоз*, *гименолепидоз*, *тениоз* (при поражении внутренних органов – *цистицеркоз*), а также поражающие печень *эхинококкоз* и *альвеококкоз*.

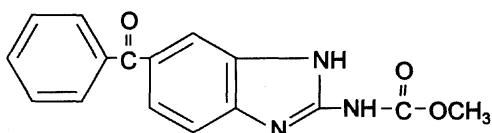
Тяжело протекающие и требующие в некоторых случаях хирургического лечения внешищенные гельминтозы развиваются при попадании гельминтов во внутренние органы, кровеносную и лимфатическую систему – *фасциолезы*, *описторхоз*, *клоноринхоз* и *парагонимозы*.

41.1. ПРОТИВОНЕМАТОДОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Мебендазол (Вермокс), пирантел, левамизол (Декарис), карбендацин, пиперазин (Пиперазина адипинат).

Мебендазол – противонематодозное средство широкого спектра (эффективен в отношении большинства нематод, в особенности при трихоцефалезе, аскаридозе и энтеробиозе), тормозит утилизацию гельминтами глюкозы, приводит к нарушению синтеза АТФ и параличу мышц нематод.

Мебендазол эффективен при любых кишечных нематодозах, в том числе при полиинвазиях.



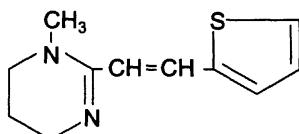
Мебендазол

Медленно всасывается из кишечника (на 5–10%). Пищевые жиры повышают всасывание. $t_{1/2}$ составляет 2,5–5,5 ч. С белками крови связывается на 90–95%. Накапливается в жировой ткани, печени, личинках гельминтов. В печени биотрансформируется до 10%.

Более 90% мебендазола выводится с калом в неизмененном виде. При применении мебендазола возможны повышение температуры, головная боль, рвота, зудящая сыпь, нейтропения, выпадение волос (при высоких дозах).

Мебендазол противопоказан при язвенных заболеваниях кишечника, дисфункции печени, анемии, беременности, лактации, у детей до 2 лет.

Пирантел блокирует нервно-мышечную передачу и вызывает паралич у нематод, способствуя их выведению из кишечника.



Пирантел

Малотоксичен, может применяться у детей и беременных при аскаридозе, энтеробиозе, анкилостомидозе, некаторозе и трихоцефалезе.

При полиинвазиях вместо однократного приема в дозе 12,5 мг/кг назначается 3 дня подряд в суточной дозе 10 мг/кг. Практически не всасывается в кишечнике, выводится в неизмененном виде. Может вызывать головную боль, сонливость, кожную сыпь, тошноту, понос. Противопоказан при гиперчувствительности, печеночной недостаточности.

Левамизол вызывает деполяризацию мышц гельминтов, а также подавляет процесс восстановления фумарата мышечной ткани, что ведет к нарушению энергетического обмена. Применяется при аскаридозе, анкилостомидозе и некаторозе.

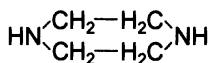
В отличие от мебендазола всасывается практически полностью, на 70% биотрансформируется в печени, выводится с мочой в течение 3 дней. Побочные эффекты: при длительном приеме (в качестве иммуномодулятора) возможно развитие агранулоцитоза (необходимы контрольные анализы крови 1 раз в 3 нед), демиелинизация нервных волокон, приводящая к нарушению центральной (эн-

цефалитоподобный синдром) и периферической (полинейропатии) иннервации, аллергические реакции, поражения почек, маточные кровотечения. Противопоказан при беременности, лактации, у детей до 14 лет.

Карбендацин обладает сходным с пирантелем механизмом действия. Применяется в суточной дозе 10 мг/кг в 3 приема в течение 1 дня при энтеробиозе или в течение 3 дней при остальных нематодозах. Не требует ни специальной подготовки пациента, ни назначения слабительных средств.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности и беременности.

Пиперазин в отличие от пирантела и карбендацина быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, выделяется почками. Применяется для лечения аскаридоза и энтеробиоза, может применяться у детей до 1 года.



Пиперазин

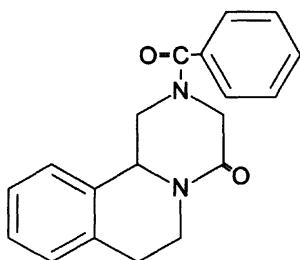
Назначается без предварительной подготовки больного 2 дня подряд (при аскаридозе) или 5 дней подряд (при энтеробиозе), взрослым по 1,5–2,0 г 2 раза в день за 1 ч до или через 0,5 ч после еды. Разовая доза для детей до 1 года – 0,2 г, до 3 лет – 0,3 г, до 5 лет – 0,5 г, до 8 лет – 0,75 г, до 12 лет – 1,0 г, до 15 лет – 1,5 г.

При применении пиперазина возможны мышечная слабость, трепет. У больных с нарушением выделительной функции почек возможны нейротоксические явления. Противопоказан при органических заболеваниях ЦНС.

41.2. ПРОТИВОЦЕСТОДОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Никлозамид (Фенасал), празиквантель.

Никлозамид является наиболее эффективным средством при тениаринхозе. Вызывает паралич мускулатуры плоских червей и снижает устойчивость их покровных тканей к перевариванию ферментами желудочно-кишечного тракта. Плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Помимо тениаринхоза, показан также при дифиллотриозе – по 1,0–1,5 г утром натощак и вечером после легкого ужина. При гименолипедозе назначают по 0,5 г каждые 2 ч 4 раза в день в течение 4 дней. В связи с опасностью развития цистицеркоза не применяется при тениозе. Перед приемом никлозамида принимают 2,0 г пищевой соды. Слабительные средства снижают эффективность лечения.



Празиквантель

Празиквантель повышает проницаемость клеточных мембран глистов для ионов кальция, что вызывает повышенное сокращение мускулатуры, переходящее в спастический паралич. Не разрушает покровные ткани глистов.

544 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Быстро всасывается, подвергается активному метаболизму. Пик концентрации в плазме достигается в течение 1–3 ч. Связывается с белками плазмы на 80–85%. Выделяется преимущественно почками или с грудным молоком.

Препарат может вызывать головную боль, сонливость, тошноту, аллергические реакции.

Применяется при любых цестодозах, а также при трематодозах печени (описторхоз, клонорхоз), шистосомозах и парагонимозе.

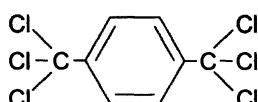
Противопоказан при беременности и у детей до 2 лет. Слабительные средства снижают эффективность лечения.

41.3. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗАХ

Хлоксил, диэтилкарбамазин (Дитразина цитрат).

Для лечения внекишечных гельминтозов применяются средства, хорошо всасывающиеся при приеме внутрь и оказывающие токсическое действие на метаболизм гельминтов. Универсальными средствами являются мебендазол и празиквантель.

Хлоксил наиболее эффективен при фасциолезах, клоноринхозе и трематодозах печени.



Хлоксил

При применении возможны эозинофилия, аллергические реакции, боли в области сердца и печени. Противопоказания: нарушения функции печени, поражения миокарда, беременность.

Диэтилкарбамазин применяется при филяриозах (вухерериозе, бругеозе, онхоцеркозе, акантохейланематозе) в суточной дозе до 0,4 г. Продолжительность лечения определяется исчезновением в крови микрофилярий и клинических проявлений болезни. Часто возникают побочные эффекты: кожный зуд, кашель, увеличение печени и селезенки. Противопоказан при онхоцеркозах с поражением глаз.

Взаимодействие противоглистных средств с другими лекарственными средствами

Противоглистные средства	Взаимодействующий препарат (группа препаратов)	Результат взаимодействия
Мебендазол	Карbamазепин	Снижение концентрации мебендазола в тканях и плазме
	Циметидин	Повышение концентрации мебендазола в тканях и плазме
Левамизол	Этиловый спирт	Антабусоподобная реакция
	Фенитоин (дифенин), Непрямые антикоагулянты	Взаимное усиление эффектов взаимодействующих средств
Пирантел	Пиперазина адипинат	Риск токсических эффектов
Празиквантель	Глюкокортикоиды	Снижение концентрации празиквантеля в плазме крови
Диэтилкарбамазин	Глюкокортикоиды	Повышение активности гельминтов

Основные препараты

Международное непатентованное название	Патентованые (торговые) названия	Формы выпуска	Информация для пациента
Мебендазол (Mebendazolum)	Вермакар Вермокс Вормин Мебекс Телмокс 100	Блистеры по 1 жевательной таблетке или по 6 таблеток по 0,1 г; супензия оральная по 0,1 в 5 мл	Принимать внутрь во время еды по 0,1 г 2 раза утром и вечером в течение 3 дней; при энтеробиозе – однократный прием. Повторный курс через 2–4 нед
Левамизол (Levamisolum)	Декарис	Таблетки по 0,15 г	Принять внутрь однократно на ночь
Пирантел (Pyrantelum)	Гельминтокс Комбатрин Немоцид	Таблетки по 0,125 и 0,25 г; флаконы по 10 или 15 мл супензии пероральной (0,05 г в 1 мл)	Внутрь однократно после завтрака. Доза подбирается индивидуально
Пиперазин (Piperasinum)	Пиперазина адипинат	Таблетки по 0,2 и 0,5 г № 50 и 10	При проведении лечения строго соблюдать гигиенический режим
Никлозамид (Niclosamidum)	Фенасал	Таблетки по 0,25 г № 30 и 60	Таблетки принимают натощак, тщательно разжевав или размельчив в 1/4 стакана теплой воды. Из пищи исключить жиры
Празиквантель (Praziquantelum)	Азинокс Билтрицид Цистицид	Таблетки по 0,6 г № 6	Принимают внутрь. Доза подбирается индивидуально. Принимают в 3 приема после еды, не разжевывая, в течение 10 дней, запивая небольшим количеством воды. Воздержаться от занятий, требующих концентрации внимания и физических усилий
Хлоксил (Chloxylum)		Порошки по 2,0 г	Назначается после легкого завтрака по 2,0 г каждые 10 мин, 3–5 раз, запивая молоком, 2 дня подряд
Диэтилкарбамазин (Diethylcarbamazinum)	Дитразина цитрат Локсуран	Таблетки по 0,05 и 0,1 г в упаковке по 30 и 50 шт.	Принимают внутрь по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 10 дней

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ**Глава 42.****ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА**

Противоопухолевые (антиblastомные) средства – это лекарственные вещества, задерживающие развитие истинных опухолей (рак, саркома и др.) и гемобластозов (лейкозы и др.).

Лечение злокачественных новообразований противоопухолевыми средствами обозначают термином «химиотерапия». Химиотерапию используют для уменьше-

546 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

ния вероятности метастазирования опухоли, а также для лечения онкологических заболеваний, недоступных для хирургического вмешательства.

В качестве противобластомных средств в медицинской практике используют лекарственные вещества различного происхождения (синтетические препараты, антибиотики, гормоны, ферменты). Противобластомные средства классифицируют следующим образом:

1. Цитотоксические средства.
2. Гормональные и антигормональные средства.
3. Цитокины.
4. Ферменты.
5. Радиоактивные изотопы.

Основу современной лекарственной терапии злокачественных новообразований составляют *цитотоксические и цитостатические средства*. Механизм цитостатического действия реализуется либо путем прямого взаимодействия с ДНК, либо через ферменты, ответственные за синтез и функции ДНК. Однако подобный механизм не обеспечивает истинную избирательность противоопухолевого действия, поскольку уязвимыми для поражения цитостатиками являются не только злокачественные, но и активно пролиферирующие клетки нормальных тканей, что создает основу для развития осложнений.

42.1. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Все цитостатические средства по их происхождению и механизму можно подразделить на:

1. Алкилирующие соединения.
2. Антиметаболиты.
3. Противоопухолевые антибиотики.
4. Препараты растительного происхождения.

Алкилирующие соединения получили свое название в связи с их способностью образовывать ковалентные связи своих алкильных радикалов с гетероциклическими атомами пуринов и пиримидинов и, особенно, азотом гуанина в положении 7. Алкилирование молекул ДНК, образование сшивок и разрывов приводит к нарушениям ее матричных функций в процессе репликации и транскрипции и, в конечном итоге, к митотическим блокам и гибели опухолевых клеток. Все алкилирующие средства являются циклонеспецифичными, т.е. способны повреждать опухолевые клетки в различные фазы из жизненного цикла. Особенно выраженным повреждающим действием они обладают по отношению к быстро делящимся клеткам. Большинство алкилирующих средств хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, но из-за сильного местнораздражающего действия многие из них вводятся внутривенно.

В зависимости от химической структуры выделяют несколько групп алкилирующих веществ:

1. **Производные хлорэтиламина**
Сарколизин (Мелфалан), циклофосфамид (Циклофосфан), хлорамбуцил (Лейкеран).
2. **Производные этиленимина**
Тиофосфамид.
3. **Производные метансульфоновой кислоты**
Бусульфан (Миелосан).

4. Производные нитрозомочевины

Кармустин, ломустин.

5. Металлоорганические соединения

Цисплатин, карбоплатин.

6. Производные триазена и гидразина

Прокарбазин, дакарбазин.

Несмотря на общий механизм действия, большинство препаратов этой группы отличаются между собой по спектру противоопухолевого действия. Среди алкилирующих веществ имеются препараты (циклофосфан, тиофосфамид), эффективные как при гемобластозах, так и при некоторых видах истинных опухолей, например, при раке молочной железы и яичников. Вместе с тем имеются алкилирующие вещества с более узким спектром противобластомного действия (производные нитрозомочевины и метансульфоновой кислоты). Производные нитрозомочевины за счет высокой растворимости в липидах проникают через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает их применение в лечении первичных злокачественных опухолей головного мозга и метастазов в мозг других новообразований. Препараты платины являются базисными во многих схемах химиотерапии истинных опухолей, но являются высокоэметогенными и нефротоксичными препаратами.

Все алкилирующие соединения обладают высокой токсичностью, подавляют кроветворение (нейтропения, тромбоцитопения), вызывают тошноту и рвоту, изъязвление слизистой оболочки рта и желудочно-кишечного тракта.

Антиметаболиты – вещества, имеющие структурные сходства с природными продуктами обмена веществ (метаболитами), но не идентичные им. Механизм их действия в общем виде можно представить следующим образом: видоизмененные молекулы пуринов, пиrimидинов, фолиевой кислоты вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их в биохимических реакциях, но выполнять их функцию не могут. Процессы синтеза нуклеиновых оснований ДНК и РНК блокируются. В отличие от алкилирующих агентов, они действуют только на делящиеся раковые клетки, т.е. являются циклоспецифичными препаратами.

Антиметаболиты, применяемые при злокачественных новообразованиях, представлены тремя группами:

1. Антагонисты фолиевой кислоты

Метотрексат.

2. Антагонисты пуринов

Меркаптопурин.

3. Антагонисты пиrimидинов

Фторурацил (Флуороурацил), цитарabin (Цитозар).

Действуют антиметаболиты на разных этапах синтеза нуклеиновых кислот. Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и тимидилсингтетазу, что приводит к нарушению образования пуринов и тимидила и, соответственно, угнетению синтеза ДНК. Меркаптопурин препятствует включению пуринов в полинуклеотиды. Фторурацил в опухолевых клетках превращается в 5-фтор-2-дезоксиуридиновую кислоту, которая ингибирует тимидилсингтетазу. Уменьшение образования тимидиловой кислоты приводит к нарушению синтеза ДНК. Цитарабин ингибирует ДНК-полимеразу, что также приводит к нарушению синтеза ДНК. Применяют метотрексат, меркаптопурин и цитарабин при острых лейкозах, фторурацил – при истинных опухолях (рак желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника).

548 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

Осложнения, вызываемые антиметаболитами, в общем, такие же, как и у препаратов предыдущей группы.

Большую группу противоопухолевых препаратов составляют **антибиотики** – продукты жизнедеятельности грибов, которые делят на 3 группы, исходя из их химической структуры:

1. Антибиотики-актиномицины

Дактиномицин, митомицин.

2. Антибиотики-антрациклины

Доксорубицин (Адриамицин), рубомицин (даунорубицин).

3. Антибиотики-флеомицины

Блеомицин.

Механизм цитотоксического действия противоопухолевых антибиотиков включает ряд компонентов. Во-первых, молекулы антибиотика вклиниваются (интеркалируют) в ДНК между соседними парами оснований, что препятствует расплетению цепей ДНК с последующим нарушением процессов репликации и транскрипции. Во-вторых, антибиотики (группа антрациклинов) генерируют токсические кислородные радикалы, которые повреждают макромолекулы и клеточные мембранны опухолевых и нормальных клеток (в том числе и миокардиальных, что приводит к развитию кардиотоксического действия). В третьих, некоторые антибиотики (в частности, блеомицин) подавляют синтез ДНК, вызывая образование ее одиночных разрывов.

Большинство противоопухолевых антибиотиков являются циклоспецифичными препаратами. Как и антиметаболиты, антибиотики проявляют некоторую тропность к определенным типам опухолей. Побочные эффекты: тошнота, рвота, сильная лихорадка с дегидратацией, артериальная гипотензия, аллергические реакции, угнетение кроветворения и иммунитета (кроме блеомицина), кардиотоксичность.

В лечении онкологических заболеваний используют **цитостатики растительного происхождения**, которые классифицируют по источникам получения.

1. Алкалоиды барвинка розового (винкаалкалоиды)

Винblastин, винクリстин, винорельбин.

2. Алкалоиды безвременника великолепного

Колхамин.

3. Подофиллотоксины (комплекс веществ из корневищ с корнями подофилла щитовидного)

- *Природные*

Подофиллин.

- *Полусинтетические*

Этопозид (Вепезид), тенипозид (Вумон).

4. Терпеноиды тисового дерева (таксозиды)

Паклитаксел (таксол), доцетаксел.

5. Полусинтетические аналоги камптотецина

Иринотекан (КАМПТО), топотекан.

Механизм цитостатического действия винкаалкалоидов сводится к денатурации тубулина – белка микротрубочек, что приводит к остановке митоза. Винкаалкалоиды отличаются спектром противоопухолевого действия и побочными эффектами. Винblastин применяется, главным образом, при лимфогрануломатозе, а винクリстин – при лимфомах и ряде солидных опухолей в качестве

компоненты комбинированной химиотерапии. Токсическое действие винбластина характеризуется, в первую очередь, миелодепрессией, а винкристина – неврологическими нарушениями и поражением почек. К новым винкаалкалоидам относится винорельбин.

Колхамин применяется местно (в виде мази) для лечения рака кожи.

К препаратам растительного происхождения относится также подофиллин, применяемый местно при папилломатозе гортани и мочевого пузыря. В настоящее время используют полусинтетические производные подофиллина – эпиподофиллотоксины. К ним относятся этопозид (вепезид) и тенипозид (вумон). Этотопозид эффективен при мелкоклеточном раке легкого, а тенипозид – при гемобластозах.

В последние годы при лечении многих солидных опухолей стали широко использовать таксоиды – паклитаксел, доцетаксел, получаемые из тихо-океанского и европейского тиса. Препараты применяют при раке легких, реже молочных желез, злокачественных опухолях головы и шеи, опухолях пищевода. Лимитирующим моментом в их применении является выраженная нейтропения.

Полусинтетические аналоги камптотецина – иринотекан, топотекан – представляют принципиально новую группу цитостатиков – ингибиторов топоизомеразы, отвечающих за топологию ДНК, ее пространственную структуру, репликацию и транскрипцию. Препараты, ингибируя топоизомеразу I типа, блокируют транскрипцию в опухолевых клетках, что приводит к торможению роста злокачественных новообразований. Иринотекан применяют при раке толстого кишечника, а топотекан – при мелкоклеточном раке легкого и раке яичников. Побочные эффекты этой группы средств, в общем, такие же, как и у других цитостатических средств.

42.2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ И АНТИГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Возникновение и развитие ряда злокачественных новообразований связано с нарушением естественного баланса гормонов в организме, в связи с чем введение последних, а иногда, наоборот, исключение тем или иным путем их действия способно изменить рост некоторых новообразований. Это создает предпосылки для применения гормонов, а также их синтетических аналогов и антагонистов в качестве противоопухолевых средств.

Препараты этой группы задерживают деление злокачественно перерожденных клеток и способствуют их дифференцировке.

42.2.1. Гормональные средства и их синтетические аналоги

42.2.1.1. Андрогены

Тестостерона пропионат, медротестостерона пропионат, пролотестон

Андрогены применяют при раке молочной железы у женщин с сохраненной менструальной функцией и в том случае, когда менопауза не превышает 5 лет. Терапевтический эффект андрогенов при раке молочной железы связан с подавлением продукции эстрогенов.

При применении андрогенов могут возникать вирилизация, головокружение, тошнота и другие побочные эффекты.

42.2.1.2. Эстрогены

Диэтилстильбэстрол, фосфэстрол (Хонван), хлортрианизен

Способность эстрогенов подавлять продукцию естественных андрогенных гормонов используют при раке предстательной железы. Эстрогены также применяются при раке молочной железы у женщин с менопаузой более 5 лет. В данном случае эффект эстрогенов связан с подавлением гонадотропных гормонов гипофиза, которые опосредованно стимулируют рост опухоли.

Для снижения риска осложнений (гинекомастия, отеки, рвота, тромбозы и тромбоэмболия), возникающих при приеме эстрогенных препаратов, таких как синэстрол и диэтилстильбэстрол, предлагаются препараты с «транспортной функцией», доставляющие активное вещество непосредственно в опухолевую ткань. К таким средствам относится фосфэстрол.

42.2.1.3. Гестагены

Гестоноронкапроат, медроксипрогестерона ацетат (Депо-провера)

Применяют гестагены при раке матки и раке молочной железы.

42.2.2. Антигормональные средства

42.2.2.1. Антиандrogenы

Ципротерона ацетат (Андрокур), флутамид

К антиандrogenам относят ряд соединений стероидной или нестериоидной структуры, способных подавлять физиологическую активность эндогенных андрогенов. Механизм их действия связан с конкурентной блокадой андрогенных рецепторов в тканях-мишениях.

В основном применяют средства этой группы при раке предстательной железы.

При длительном применении этих препаратов возможно развитие гинекомастии и нарушение функции печени.

42.2.2.2. Антиэстрогены

Тамоксифена цитрат (Нolvадекс)

Антиэстрогенные средства специфически связываются с эстрогенными рецепторами опухолей молочной железы и устраняют стимулирующее влияние эндогенных эстрогенов.

Применяют антиэстрогенные средства при эстрогензависимых опухолях молочной железы у женщин в менопаузном периоде. При применении тамоксифена возможны желудочно-кишечные расстройства, головокружение, кожная сыпь.

42.2.3. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

Госерелин (Золадекс), леупропид

При создании стабильной концентрации этих препаратов в крови снижается секреция гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к уменьшению выброса эстрогенов и андрогенов.

Препараты применяются при гормонзависимом раке предстательной железы, раке молочной железы у женщин репродуктивного возраста и раке матки.

42.2.4. Антагонисты гормонов коры надпочечников

Аминоглутетимид, летрозол (Фемара)

В постменопаузном периоде эстрогены образуются из андрогенов, синтезируемых в коре надпочечников и в других тканях (рис. 42.1).

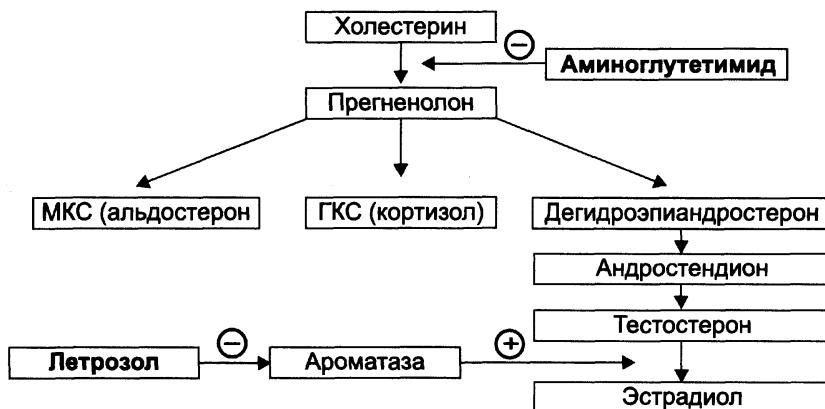


Рис. 42.1. Механизм действия ингибиторов гормонов коры надпочечников.

Аминоглутетимид подавляет синтез глюокортикоидов, минералокортикоидов и эстрогенов. Препарат применяется при синдроме Иценко–Кушинга, прогрессирующем раке молочной железы у женщин в постменопаузе. При применении препарата возможны вялость, сонливость, депрессия, артериальная гипотензия, аллергические реакции.

К препаратам, избирательно подавляющим активность ароматазы, относится летрозол (Фемара). Летрозол применяют при раке молочной железы у женщин в постменопаузном периоде. Побочные эффекты: головная боль, головокружение, диспептические явления и др.

Цитокины

Цитокины продуцируются различными клетками, в первую очередь клетками иммунной системы, и представляются естественными компонентами системы reparации и защиты организма. Ряд цитокинов используется при лечении злокачественных новообразований. Противоопухолевый эффект многих цитокинов связан с активацией цитотоксических Т-киллеров, естественных киллеров и выделения медиаторов иммунных реакций (интерлейкин-2, γ-интерферон и др.).

В медицинской практике используются препараты интерлейкина-2 (Пролейкин, Алдеслейкин). Применяются при карциноме почки. В комплексной терапии некоторых опухолей применяется рекомбинантный человеческий интерферон-α.

Ферментные препараты

Ряд опухолевых клеток не способен синтезировать L-аспарагин и получают эту аминокислоту из сред и жидкостей организма. Введение L-аспарагиназы позволяет уменьшить поступление в опухолевые клетки L-аспарагина. Применяют препарат при лечении острого лимфобластного лейкоза. Из побочных эффектов наблюдаются нарушения функции печени и аллергические реакции.

Глава 43.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Отравление – это патологический процесс, развивающийся вследствие попадания в организм человека токсических доз химических веществ (в том числе лекарственных) и создающий опасность для здоровья и жизни.

Наиболее часто встречаются острые отравления алкоголем и его суррогатами, снотворными средствами, транквилизаторами, нейролептиками, наркотическими средствами, фосфорорганическими инсектицидами, средствами бытовой химии, уксусной эссенцией и другими соединениями.

Провизор, выявив факт отравления и оценив степень его тяжести, должен окказать первую доврачебную помощь.

В зависимости от степени отравления больному необходимо провести соответствующие мероприятия. При легких и нетяжелых состояниях достаточно удалить из организма вещество, вызвавшее интоксикацию. В тяжелых случаях пациент должен быть доставлен в токсикологический центр или в отделение реанимации и анестезиологии (АРО) профильного стационарного лечебного учреждения – больницы скорой медицинской помощи (БСМП) или инфекционной больницы (при пищевых отравлениях и токсикоинфекциях).

При лечении отравлений необходимо соблюдать следующие общие принципы.

43.1. УДАЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА С МЕСТА ПОПАДАНИЯ В ОРГАНИЗМ И ЗАДЕРЖКА ЕГО ВСАСЫВАНИЯ В КРОВЬ

Вещество, попавшее на одежду, кожу, волосы, слизистые оболочки глаз, полости рта, удаляют многократным промыванием под струей холодной воды.

Для удаления вещества, попавшего в желудок, вызывают рвоту или промывают желудок.

При возникновении рвоты у больных в бессознательном состоянии необходимо принять меры по предупреждению попадания рвотных масс в дыхательные пути (поворнуть голову набок), обеспечить их проходимость.

Для задержки всасывания токсических веществ из желудка кишечника больному дают адсорбирующие средства (взвесь крахмала, активированный уголь, полифепан).

Для прекращения поступления токсических газов и летучих жидкостей, попавших в организм через легкие, следует прекратить их ингаляцию (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы, надеть противогаз) и обеспечить поступление свежего чистого воздуха.

Если вещество было введено подкожно или внутримышечно, то для уменьшения его всасывания в кровь выше места инъекции накладывают жгут, а на область инъекции помещают пузырь со льдом.

43.2. УМЕНЬШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВСОСАВШЕГОСЯ ТОКСИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА В КРОВИ И УДАЛЕНИЕ ЕГО ИЗ ОРГАНИЗМА

Уменьшение концентрации всосавшегося в кровь вещества достигается путем введения в организм больших количеств воды – обильное питье (до нескольких литров жидкости), внутривенного введения изотонического раствора.

Для скорейшего удаления вещества из организма используют:

а) ф о р с и р о в а н н ы й д и у р е з – применение дезинтоксикационных плазмозаменителей, выводящих токсины из тканей в сосудистое русло (400 мл гемодиализа внутривенно медленно), одновременно с водной нагрузкой (до 2 л изотонического раствора внутривенно) и затем – назначение активных мочегонных средств (20–80 мг фуросемида струйно в резинку пережатой капельницы). Методом форсированного диуреза выводятся только свободные (несвязанные с белками и липидами крови) молекулы веществ. Метод противопоказан при сердечной недостаточности, непроходимости мочевыводящих путей, отеке мозга и легких. Контроль эффективности – по объему выделяемой мочи;

б) п е р и т о н е а л ь н ы й д и а л и з – промывание полости брюшины раствором кристаллоидов (раствором Рингера–Локка). Жидкость вводят через иглу или тонкий катетер в полости брюшины;

в) п л а з м а ф е р е з (гравитационная хирургия крови) – повторные центрифугирования 200–400 мл крови больного с отбрасыванием плазмы (содержащей белки, связывающие яды) и разведением форменных элементов крови плазмозаменителями;

г) г е м о д и а л и з и г е м о с о р б ц и я (искусственная почка) – прохождение крови через диализатор, имеющий полупроницаемую мембрану, где задерживаются несвязанные с белками вещества, и через колонки со специальными сортами активированного угля или ионообменных смол, на которых вещества адсорбируются;

д) з а м е щ е н и е к р о в и – сочетание кровопускания с переливанием донорской крови;

е) г и п е р б а р и ч е с к а я о к с и г е н а ц и я – помещение больного в барокамеру с подачей кислорода под давлением. При этом происходит удаление газов (угарный газ) и летучих веществ, обладающих большим, чем кислород, сродством к гемоглобину при обычном давлении.

43.3. УСТРАНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ВСОСАВШЕГОСЯ В КРОВЬ ТОКСИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА

Обезвреживание токсического вещества, попавшего в кровь и ткани, производят с помощью антидотов – лекарственных средств, применяемых для специфического лечения отравлений химическими веществами.

А) А н т и д о т ы , с в я з ы в а ю щ и е т о к с и ч е с к и е в е щ е с т в а и с п о - с о б с т в у ю щ и е и х в ы в е д е н i ю iз о р г а n i z m a . Антидоты этой группы связывают тяжелые металлы (ртуть, висмут, медь, свинец, железо и др.), мышьяк, сердечные гликозиды в неактивные комплексы, которые хорошо растворимы в воде и быстро выводятся с мочой. К ним относятся унитиол, тетацин-кальций, пентацин, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), пеницилламин, деферроксамин.

Б) Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е а н т а г о н и с т ы . Механизм действия этой группы антидотов – конкурентный антагонизм. Обычно они конкурентно взаимодействуют с теми же рецепторами, что и токсические вещества. Так, м-холиноблокаторы являются конкурентными антагонистами м-холиномиметиков и ингибиторов холинэстеразы, α -адреноблокаторы – α -адреномиметиков, β -адреноблокаторы – β -адреномиметиков.

43.4. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ

При острых отравлениях, в первую очередь, проводятся мероприятия, обеспечивающие сохранение функций жизненно важных органов. Так, при угнетении дыхательного и сосудодвигательного центров применяют аналептики (кофеин, сульфокамфокаин, бемегрид, кордиамин), искусственное дыхание. Для поддержания артериального давления используют норадреналин, мезатон. Острые нарушения сердечного ритма и проводимости купируют введением антиаритмических средств. Судорожный синдром устраниют введением диазепама, гексенала, магния сульфата.

Глава 44.

ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА

При больших кровопотерях (сложные операции), ожогах, отравлениях, травмах, ряде инфекционных заболеваний (холера), шоке и др. возникает необходимость переливания крови.

Однако переливание крови не всегда возможно и доступно. Высокий уровень инфицирования населения вирусами, в том числе гепатитов, стремительное распространение СПИДа и недостаточный уровень выявления инфицированности вирусом иммунодефицита человека привели к повышению риска инфицирования больных при применении донорской крови и ее компонентов в инфузационной терапии. При массовых поражениях населения в условиях мирного или военного времени, а также во время природных или техногенных катастроф весьма проблематично применение консервированной крови и ее компонентов.

В ряде случаев, помимо донорской крови, применяют плазмозамещающие растворы.

П л а з м о з а м е щ а ю щ и е р а с т в о р ы – это лекарственные средства, восполняющие дефицит плазмы крови или отдельных ее компонентов.

Плазмозамещающие растворы, близкие по составу к плазме крови и вводимые в больших количествах, называют инфузионными. Эти растворы способны некоторое время поддерживать жизнедеятельность организма или изолированных органов, не вызывая патологических сдвигов.

Многие заболевания и патологические состояния (отравление различными ядами, инфекционные заболевания, ожоги, острая почечная и печеночная недостаточность и др.) сопровождаются интоксикацией организма (см. гл. 43).

Д е з и н т о к с и к а ц и о н н ы е с р е д с т в а – это лекарственные средства, способствующие выделению токсинов из тканей в плазму крови и их выведению почками.

Отдельные дезинтоксикационные средства способны связываться с токсинаами и быстро выводить их из организма. К таким соединениям относятся поливинилпирролидон и спирт поливиниловый.

Идеальный препарат для замещения плазмы и восстановления объема циркулирующей жидкости должен:

- быстро возмещать потерю объема циркулирующей крови;
- восстанавливать гемодинамическое равновесие;
- нормализовывать микроциркуляцию;
- иметь достаточно длительное время пребывания в кровеносных сосудах;

- улучшать реологию (текучесть) циркулирующей крови;
- обеспечивать доставку кислорода в ткани;
- легко метаболизироваться, не накапливаться в тканях, легко выводиться и хорошо переноситься;
- оказывать минимальное воздействие на иммунную систему.

В настоящее время нет идеального инфузионного препарата, который полностью мог бы заменить все функции форменных элементов и жидкой части крови.

Существует около 20 классификаций инфузионных растворов. Чаще всего плазмозамещающие растворы делят на 6 групп, согласно основным функциям крови, осуществляющим направленность их действия.

Классификация плазмозамещающих растворов по медицинскому назначению

1. Гемодинамические (волемические, противошоковые) растворы предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушенной гемодинамики, в том числе микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения для разведения крови во время операций и т. д.

2. Дезинтоксикационные растворы, способствующие выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии.

3. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-щелочного баланса: солевые растворы (в том числе оральные регидратационные смеси), осмодиуретики. Растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванном диареей, отеках мозга, токсикозах (происходит увеличение почечной гемодинамики).

4. Препараты для парентерального питания. Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям.

5. Переносчики кислорода, которые восстанавливают дыхательную функцию крови.

6. Комплексные (полифункциональные) растворы.

Последние две группы растворов в последнее время особенно активно разрабатываются.

Поскольку инфузионные растворы вводятся в организм при различных патологических состояниях в значительных объемах (литры, а иногда десятки литров – при заболевании холерой), они активно влияют на осмотический гомеостаз. Поэтому помимо общих требований, предъявляемых к растворам для инъекций, – апирогенность, стерильность, стабильность, отсутствие механических включений – к плазмозамещающим растворам предъявляют и специфические требования. Растворы должны быть изоосмотичны, изоионичны, изогидричны. Их вязкость не должна превышать вязкость плазмы крови. В зависимости от цели действия некоторые из этих требований могут быть и не реализованы.

В организме человека осмолярность составляет одну из важнейших характеристик гомеостаза, а ее регуляция – одну из главных сторон водно-электролитного обмена.

Кровь, представляющая собой сложный раствор, содержащий различные молекулы неэлектролитов (мочевина, глюкоза и др.), ионы (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^{2-} и др.) и мицеллы (белок), имеет осмотическое давление, равное сумме осмотических давлений содержащихся в ней ингредиентов. Различные растворенные в крови вещества неодинаково осмотически активны. Основными носителями этих свойств являются электролиты и, прежде всего, ионы Na^+ и Cl^- , хотя их массовая концентрация там сравнительно невелика.

Ведущую роль в поддержании осмотического гомеостаза играют ионы натрия, на долю которых приходится более 90% внеклеточных катионов. Для поддержания

556 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Частная фармакология

нормального осмотического давления даже небольшой дефицит натрия не может быть заменен никакими другими катионами, так как такая замена выражалась бы в резком увеличении концентрации этих катионов во внеклеточной жидкости, следствием чего неизбежно явились бы грубые расстройства жизнедеятельности организма.

Оsmотическое давление, обусловленное высокомолекулярными коллоидными веществами, называется онкотическим давлением. Несмотря на значительное содержание белка в плазме, его доля в создании общего осмотического давления плазмы невелика, так как молярная концентрация белков весьма низкая в силу их очень большой молекулярной массы. В связи с этим альбумины (концентрация 42 г/л) создают онкотическое давление, равное 0,6 мОсмоль, а глобулины и фибриноген, молекулярная масса которых еще выше, создают онкотическое давление 0,2 мОсмоль.

Осмолярность крови, определяемая суммарной концентрацией растворенных в ней частиц, в нормальных условиях представляет собой одну из биологических констант. Выраженная в миллиосмолях на літр, осмолярность плазмы у здоровых людей колеблется в узких пределах: 285 ± 5 мОсм/л, осмолярность крови составляет 300 ± 5 мОсм/л. В норме этот показатель регулируется с помощью осморегуляторов.

Нарушение осмотического гомеостаза крови резко проявляется у больных в условиях патологии и искусственного кровообращения. Это обусловлено не только нарушением водно-электролитного баланса вследствие исходной недостаточности кровообращения различной этиологии, патологических сдвигов внутренней среды организма под влиянием искусственного кровообращения, но и широким применением многокомпонентных инфузионных растворов различного состава и концентрации.

К осложнениям инфузионной терапии относится вливание инфузионных растворов без учета их осмолярности и значения pH. Это может привести не только к нарушению свертываемости крови, развитию тромбозов и кровотечений, но и вызвать тяжелые повреждения внутренних органов.

Гиперосмолярные состояния возникают в результате острой и хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, ожогов, сепсиса, введения маннитола.

Очень часто гиперосмотические растворы используются самостоятельно или в комбинации с другими растворами. Частое их использование приводит к потенциальному риску возникновения гиперосмолярности, которая может иметь небезопасные последствия. Быстрое болюсное вливание гиперосмолярных растворов может привести организм к состоянию гиперосмолярности. Очень важно учитывать и уметь рассчитывать физиологические показатели растворов, объяснять возможные отклонения. Существуют понятия осмолярность и осмоляльность.

Осмоляльность – это осмотическая концентрация, которая определяется количеством Осмоль растворенного вещества на 1 кг растворителя (воды).

Осмолярность – это осмотическая концентрация, которая выражается количеством Осмолей растворенного вещества на 1 л раствора.

Для разбавленных растворов, к которым можно отнести и инфузионные растворы, соотношение осмоляльности и осмолярности близко к 1.

Инфузионная терапия должна проводиться под строгим контролем и своевременно в случае необходимости корректироваться. Контроль за проводимой инфузионной терапией осуществляется посредством комплексной динамической клинико-лабораторной характеристики состояния больного, направленной в пер-

вую очередь на выявление избыточной или недостаточной нагрузки жидкостью с последующим проведением соответствующей коррекции. При этом оцениваются показатели гемодинамики, водно-электролитного баланса и диуреза.

Первым из плазмозамещающих растворов применили изоосмотический раствор натрия хлорида (1831 г.) при обезвоживании организма, вызванного холерой.

Раствор натрия хлорида поддерживает жизнедеятельность некоторых органов, но при значительных кровопотерях введение больших объемов изотонического раствора натрия хлорида плохо переносится организмом вследствие изменения ионного соотношения. Возникают симптомы так называемой «солевой лихорадки» (повышение температуры тела, лихорадочное состояние). Таким образом, изоосмотичность раствора является необходимым, но не единственным требованием, которому должны отвечать плазмозамещающие растворы. Они должны содержать необходимый солевой комплекс, воссоздающий состав плазмы крови. Поэтому в состав плазмозамещающих растворов входят ионы K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} и др.

Плазмозамещающие растворы должны быть изогидричны, т.е. соответствовать значению рН плазмы крови в пределах 7,36–7,47. Изогидричность – это способность сохранять постоянство концентрации водородных ионов. В процессе жизнедеятельности клеток и органов образуются кислые продукты обмена, нейтрализуемые в норме за счет буферных систем крови, таких как карбонатный, фосфатный и др. Изогидричность физиологических растворов достигают введением натрия гидрокарбоната, натрия гидрофосфата и натрия ацетата.

При применении инфузионных растворов часто возникает необходимость в длительной их циркуляции при введении в кровяное русло. С этой целью добавляют вещества, повышающие вязкость растворов, приближая ее к вязкости плазмы крови человека.

Для повышения вязкости растворов добавляют: кровь человека, продукты белкового происхождения, синтетические высокополимеры. Плазмозамещающие растворы, содержащие вещества, повышающие вязкость, используют в качестве противошоковых и дезинтоксикационных.

Из числа синтетических высокополимеров наиболее часто используют декстран – водорастворимый высокополимер глюкозы, который получают из свекловичного сахара путем ферментативного гидролиза, т.е. воздействием микроорганизмов, а именно – *Leuconoston mesenteroides*. При этом сахароза превращается в декстран с молекуллярной массой $50\,000 \pm 10\,000$ дальтон, из которого готовят полиглюкин, реополиглюкин, рондекс, реоглюман.

Плазмозамещающие растворы, содержащие белки, используют как средства для парентерального питания: раствор гидролизина, гидролизат казеина, аминопептид, аминокровин, фибриносол, амикин, полиамин.

Основные препараты

1. Гемодинамические (противошоковые)

- На основе среднемолекулярного декстрана – полиглюкин, рондекс, лонгастерил 70.
- На основе низкомолекулярного декстрана – реополиглюкин, лонгастерил 40, реомакродекс.
- На основе желатина – желатиноль, плазможель, геможель.
- Солевые растворы (кристаллоиды) – жидкость Петрова.

2. Дезинтоксикационные

- На основе низкомолекулярного поливинилпирролидона – гемодез, неогемодез, энтеродез.
- На основе низкомолекулярного поливинилового спирта – полидез.

3. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного состояния

- Электролитные растворы – натрия хлорида (0,9%, 3%, 5%, 10%), Рингера, Рингера–Локка, Рингера–лактат, дисоль, трисоль, квартасоль, хлосоль, ацесоль, лактасоль, ионостерил, ионостерид Д5, раствор Дарроу.
- Растворы натрия гидрокарбоната (1,4%, 3%, 4%, 7%, 8,4%).
- Энтеральные препараты – ригедрол.

4. Препараты для парентерального питания

- Белковые гидролизаты – гидролизин, гидролизат казеина, амикин, аминопептид, аминозол, амиген, аминон.
- Смесь аминокислот – альвезин, альвезин Нео, левамин, аминофузин.
- Источники энергетического обеспечения – раствор глюкозы (5%, 20%, 40%), глюкостерил.
- Липидные эмульсии – липидин-2, интраплипид, липофундин, венолипид, эмульсан, липофундин-С, липомайз.

5. Переносчики кислорода

- Растворы гемоглобина.
- Эмульсии фторуглеродов на основе фтордекалина.

6. Комплексные (полифункциональные) растворы

- Реоглюман.
- Полифер.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Рецепт – это письменное обращение врача (фельдшера, акушерки) к фармацевту о приготовлении и отпуске лекарственного средства пациенту с указанием того, как этим лекарственным средством пользоваться. Термин «рецепт» происходит от латинского слова *recipere* (взять). Рецепт является юридическим документом и выписывается в соответствии с правилами, которые установлены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 328 от 23.08.99 «О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке их отпуска аптечными учреждениями». Данный приказ утверждает:

1. Инструкцию о порядке назначения лекарственных средств и выписывания рецептов на них.
2. Формы рецептурных бланков.
3. Перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях/ организациях, предприятиях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях.
4. Порядок отпуска лекарственных средств в аптечных учреждениях/ организациях.
5. Инструкцию о порядке хранения рецептурных бланков.
6. Форму бланка листка, подтверждающего получение в аптечном учреждении/организации лекарственных средств на льготных условиях «Карта льготного отпуска лекарственных средств».

Порядок выписывания рецептов на лекарственные средства и оформления рецептурных бланков

Рецепты на лекарственные средства выписываются при наличии соответствующих показаний. Рецепт выписывает врач амбулаторно-поликлинического учреждения (поликлиники) гражданам, обратившимся за медицинской помощью, а также в случаях необходимости продолжить лечение после выписки больного из стационара.

Запрещается выписывать рецепты:

- на лекарственные средства, не разрешенные к применению МЗ России;
- при отсутствии медицинских показаний;

560 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Приложение

- на лекарственные средства, используемые только в лечебно-профилактических учреждениях (в стационаре) – диэтиловый эфир, этилхлорид, фентанил, пропанидид, галотан, кетамин и др.;
- на наркотические средства и психотропные вещества списка II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации:
 - для больных наркоманией,
 - частнопрактикующими врачами.

Рецепт может выписать лечащий врач, в том числе частнопрактикующий, врач-специалист (офтальмолог, уролог, нарколог, психиатр и т.д.). На рецептурных бланках частнопрактикующих врачей в верхнем углу типографским способом или штампом должен быть указан их адрес, номер лицензии, дата ее выдачи, срок действия и наименование организации, выдавшей ее.

В ряде случаев рецепты на лекарственные средства за своей подписью и с указанием своего медицинского звания выписывают специалисты со средним медицинским образованием (фельдшеры, акушерки).

Рецепты должны выписываться на бланках, отпечатанных типографским способом по формам, утвержденным МЗ РФ с указанием возраста пациента, порядка оплаты лекарственного средства и характера входящих в него ингредиентов. Приказ МЗ РФ утверждает 3 формы рецептурных бланков :

1. № 148-1/у-88

2. № 107-у

3. Специальный рецептурный бланк на наркотическое лекарственное средство.

Бланки рецепта формы № 148-1/у-88 предназначены для выписывания и отпуска лекарственных средств:

1. Входящих в перечень психотропных веществ списка III (список III – это Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации),

2. Сильнодействующих и ядовитых веществ (эти вещества утверждаются Постоянным комитетом по контролю наркотиков), препаратов: апоморфина гидрохлорида, атропина сульфата, гоматропина гидробромида, дикаина, серебра нитрата, пахикарпина гидройодида, анаболических стероидов, а также отпускаемых бесплатно или с 50% скидкой со стоимости.

Все остальные лекарственные средства, в том числе списков А и Б, а также содержащие этиловый спирт выписываются на бланках формы N 107-у.

Бланк рецепта формы № 148-1/у-88 оформляется следующим образом:

В верхней части рецептурного бланка типографским способом печатается код лечебно-профилактического учреждения или ставится его штамп. Рецепт для льготного и бесплатного отпуска лекарственных средств выписывается в 2 экземплярах (под копирку), за полную стоимость – в одном экземпляре. Рецепт выписывается на латинском языке, разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой, исправления не допускаются. На одном бланке разрешается выписывать только одно наименование лекарственного средства. Допускаются только принятые правилами сокращения обозначений. Твердые и сыпучие вещества выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие – в миллилитрах, граммах или каплях. Способ применения обозначается на русском или русском и национальном языке больного. Обязательно указывается доза, частота, время приема и его длительность (курс лечения), для ряда лекарственных средств приводится время их употребления относительно приема пищи (до, во время, после еды). Запрещается

в сигнатуре ограничиваться общими указаниями: «Внутреннее», «Известно» и т.д. При выписывании льготного рецепта форма оплаты подчеркивается, ненужное зачеркивается, полностью указываются ФИО больного, его возраст, адрес или номер медицинской карты амбулаторного больного. Указывается полностью ФИО врача, подпись врача должна быть заверена его личной печатью. Рецепты, выписанные на бланках формы № 148-1/у-88, дополнительно заверяются печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

Бланк рецепта формы № 107-у оформляется сходным образом:

На одном рецептурном бланке разрешается выписывать не более 3 простых и не более 2 лекарственных средств списков А и Б, за исключением препаратов, выписываемых на бланке № 148-1/у-88. Этиловый спирт выписывается на отдельном рецептурном бланке и заверяется дополнительно печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов». Указывается ФИО больного, его возраст, ФИО врача; подпись врача должна быть заверена его личной печатью.

Наркотические средства и психотропные вещества списка II должны выписываться на специальных рецептурных бланках на наркотическое лекарственное средство. Это бланк розового цвета, он должен иметь штамп лечебно-профилактического учреждения, буквенную серию и номер, степень защиты. Рецепт на наркотическое средство и психотропное вещество списка II должен быть написан шариковой ручкой рукой врача, подписавшего его, и заверен его личной печатью. Кроме этого, данный рецепт подписывается главным врачом поликлиники или его заместителем, или заведующим отделением, которые несут ответственность за назначение наркотических средств и психотропных веществ, рецепт заверяется круглой печатью поликлиники. Если пропись рецепта состоит из нескольких веществ, то названия наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых веществ, а также веществ списка А пишутся в начале рецепта, затем все остальные ингредиенты.

При выписывании рецепта на лекарство индивидуального изготовления, содержащее наркотическое средство и другие фармакологически активные вещества в дозе, не превышающей высшую разовую дозу, и при условии, что это комбинированное лекарственное средство не включено в список II наркотических и психотропных веществ, следует использовать рецептурный бланк № 148-1/у-88. Эти рецепты должны оставаться в аптеке для предметно-количественного учета.

Если врач выписывает наркотическое средство, психотропное, ядовитое, сильнодействующее вещество, а также лекарственное средство списка А и Б в дозе, превышающей высшую разовую, он должен написать дозу этого вещества прописью и поставить восклицательный знак.

При необходимости экстренного отпуска лекарственного средства в верхней части рецептурного бланка проставляется указание «*cito*» (срочно) или «*statim*» (немедленно). Данный рецепт приготавливается в аптеке без очереди.

Рецепты на наркотические средства и психотропные вещества списка II выписываются с учетом возможности получения по ним лекарственных средств только в течение 5 дней с момента выписывания; на содержащие психотропные вещества списка III, сильнодействующие, ядовитые вещества, лекарственные средства: апоморфина гидрохлорид, атропина сульфат, гоматропина гидробромид, дикаин, серебра нитрат, пахикарпина гидройодид (списков А и Б), анаболические гормоны – в течение 10 дней с момента выписки. Рецепты на производные барбитуровой кислоты, эфедрин, псевдоэфедрин в чистом виде и в смеси с другими лекарственными веществами для лечения больных с хроническими

го изготовления. При выписывании таких рецептов врач должен сделать пометку «Хроническому больному», указать срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных средств из аптеки (еженедельно, ежемесячно и т.д.), заверить это указание своей подписью и личной печатью, а также печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

Рецепт, не отвечающий хотя бы одному их перечисленных требований или содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным. В случае возможности уточнения у врача или другого медицинского работника, выписавшего рецепт, названия лекарственного препарата, его дозы, совместимости и других неясных вопросов работник аптеки может отпустить лекарственное средство пациенту.

Все неправильно выписанные рецепты остаются в аптеке, погашаются штампом «Рецепт недействителен», регистрируются в специальном журнале, информация о них передается руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения для принятия мер дисциплинарного воздействия к работникам, нарушающим правила выписывания рецептов. Лечащий врач, в том

Форма бланка

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Наименование (штамп)
учреждения

Код учреждения по ОКУД
Код учреждения по ОКГДУ
Мед. документация. Форма № 107/у
Утверждена Минздравом России
1997 г.

РЕЦЕПТ

(взрослый, детский — ненужное зачеркнуть)

«.....» 200....г.

Ф.И.О. больного

Возраст

Ф.И.О. врача

руб. | коп. | Rp.:

руб. | коп. | Rp.:

руб. | коп. | Rp.:

Подпись и личная печать врача

М.П.

Рецепт действителен в течение 10 дней, 1 месяца, 2 месяцев (ненужное
зачеркнуть)

**Форма специального рецептурного бланка
на наркотическое лекарственное средство**

**Рецепт на право получения лекарства,
содержащего наркотическое вещество**

АБ № 495 272

(штамп лечебного учреждения)

.....200....г.

Rp.: _____

Документ особого учета	_____	остается в аптеке
------------------------------	-------	----------------------

Прием _____

Гр. _____

История болезни № _____

Врач _____
(разборчиво)

М.П.	Заполняется чернилами Исправления не допускаются
------	---

Примечания:

1. Данный бланк повторяет бланк ранее утвержденного образца розового цвета на бумаге с водяными знаками.
2. Заполнение его допускается также шариковой ручкой.
3. Оформление его осуществляется в соответствии с разделами II—III Инструкции о порядке назначения лекарственных средств и выписывания рецептов на них.

числе частнопрактикующий, специалист со средним медицинским образованием (зубной врач, фельдшер, акушерка) несут ответственность за необоснованно и неправильно выписанный рецепт в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Обязательной составляющей материальной части рецепта (*Designatio materialium*) является основное действующее вещество (*basis*), оно указывается в рецепте первым.

Adjuvans — содействующее или вспомогательное вещество усиливает действие основного вещества или снижает его побочные (нежелательные) эффекты.

Corrigens (корrigирующее вещество) исправляет и маскирует вкус и запах основных веществ, когда они имеют неприятный вкус или запах. *Corrigens* чаще всего используется при изготовлении лекарственных форм для детей, чтобы облегчить для них процедуру приема лекарства.

Constituens — вещества, придающие лекарственным средствам определенную форму, они используются при изготовлении большинства лекарственных форм.

Особые требования предъявляются к разделу *Signatura*. В нем врач обязан ко-

ротко и четко указать способ применения препарата, дозу, время и число приемов, продолжительность курса лечения. Для лекарственных средств, назначаемых внутрь, следует подчеркнуть, как препарат назначается по отношению к приему пищи..

Названия лекарственных веществ в рецепте пишутся на латинском языке. Слово Recipe требует винительного падежа. Однако в большинстве случаев после Rp.: названия приводятся в родительном падеже. Это связано со способом прочтения рецепта. Например, Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,1 – Возьми 100 мг ацетилсалциловой кислоты (в винительном падеже 100 мг). Каждое последующее название пишется одно под другим, с новой строки, первыми указываются названия ядовитых и наркотических средств, затем остальных веществ. Имена собственные лекарственных средств пишутся с заглавной буквы (например, Natrii chloridum,

Составные части рецепта

- | | |
|--|--|
| 1. Inscriptio (надпись, заглавие) | – штамп лечебного учреждения |
| а) дата выписки рецепта | – число, месяц, год |
| б) nomen aegroti | – фамилия, инициалы больного; его возраст |
| в) nomen medici | – фамилия, инициалы врача, его адрес. |
| 2. Praepositio s. invocatio | – обращение – Recipe (Rp.) – возьми. |
| 3. Designatio materiarum
s. ordinatio | – перечисление входящих в рецепт лекарственных средств; эта часть рецепта состоит: |
| а) remedia cardinale s.basis | – основное действующее вещество; |
| б) remedia adjuvantia s. adjuvans | – содействующие или вспомогательные лекарственные средства; |
| в) remedia corrigentia s. corrigens | – вещества, исправляющие вкус, запах и другие неприятные свойства лекарственных средств, иначе говоря маскирующие их; |
| г) remedia constituentia
s. constituens | – вещества, придающие лекарству определенную форму; для твердых лекарственных форм их называют также excipiens или vehiculum, а для жидких – menstrum. |
| 4. Praescriptio s. subscriptio | – предписание врача фармацевту о приготовлении лекарственной формы и отпуске ее в определенном количестве. |
| 5. Signatura | – предписание врача больному о способе приема лекарства (количество, частота приема, время и длительность приема, связь с приемом пищи и т.д.). |
| 6. Nomen medici | – подпись врача, его личная печать. |

566 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Приложение

herba Leonuri), так же как и слова, начинающие строки в рецепте. Доза или количество лекарственного средства указывается в правой стороне рецептурного бланка рядом или под названием выписанного вещества и выражается для жидких веществ в миллилитрах, или каплях. Число капель обозначается в рецепте римскими цифрами, например, Solutionis Adrenalinii hydrochloridi 0,1% gtt. (guttas) V. Для остальных веществ доза указывается в граммах и долях грамма.

При выписывании рецептов используют сокращения, которые регламентируются приказом о правилах выписывания рецептов. Допускаются сокращения при написании названий лекарственных веществ и указаний для фармацевта.

Пропись рецепта может быть сокращенной и развернутой. В сокращенной прописи приводится название лекарственной формы, название лекарственного вещества, его концентрация и общее количество. При написании развернутой прописи перечисляются все входящие в нее ингредиенты, их количества, затем дается предписание фармацевту о приготовлении соответствующей лекарственной формы. В современной врачебной практике в связи с большим разнообразием готовых лекарственных форм чаще используют сокращенные прописи.

6:

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Твердые лекарственные формы

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ, смеси лекарственных и вспомогательных веществ или формированием специальных масс и предназначенная в основном для назначения внутрь или сублингвально.

Примеры выписывания рецептов:

«Выписать 10 таблеток ацетилсалicyловой кислоты (Acidum acetyl salicylicum) по 500 мг для приема внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Выписать 50 таблеток «Никошпан» («Nicospanum») для приема внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Драже – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного насыщения лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупинки).

Пример выписывания рецепта:

Выписать 50 драже хлорпромазина (Chlorpromazinum) по 100 мг для приема внутрь по 1 драже 3 раза в день после еды.

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести.

Rp.: Tabulettam Acidi acetyl salicylici 0,5
D.t.d. N.10
S. Принимать внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Rp.: Tabulettas «Nicospanum» N. 50
D.S. Принимать внутрь по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Rp.: Dragée Chlorpromazini 0,1
D.t.d. N. 50
S. Принимать внутрь по 1 драже 3 раза в день после еды.

Капсулы – дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 20 г мельчайшего порошка стрептоцида (Streptocidum) для нанесения на раневую поверхность кожи.

Выписать порошок, состоящий из цинка окиси (Zinci oxydum) и талька (Talcum) по 10 г в качестве присыпки пораженных участков кожи 2 раза в день.

Выписать 30 г магния окиси (Magnesii oxydum) для приема внутрь по 1/4 чайной ложки через 1 час после еды в виде взвеси в 1/3 стакана теплой воды.

Выписать 10 порошков в вощаной бумаге по 500 мг анальгина (Analginum) для приема внутрь по 1 порошку при головной боли.

Выписать 30 желатиновых капсул с оксациллин-натрием (Oxacillinum-natrium) по 250 мг для приема внутрь по 1 капсуле 4 раза в день за 2 часа до еды.

Выписать 30 порошков аскорбиновой кислоты(Acidum ascorbicum) по 50 мг для приема внутрь по 1 порошку 3 раза в день.

Выписать 10 порошков, содержащих по 200 мг анальгина (Analginum) и парацетамола (Paracetamolum) для приема внутрь по 1 порошку при головной боли.

Rp.: Streptocidi subtilissimi 20,0

D.S. Наносить на раневую поверхность кожи.

Rp.: Zinci oxydi

Talci 10,0

M.f. pulvis subtilissimus.

D.S. Присыпать пораженные участки кожи 2 раза в день.

Rp.: Magnesii oxydi 30,0

D.S. Принимать внутрь по 1/4 чайной ложки через 1 час после еды в виде взвеси в 1/3 стакана теплой воды.

Rp.: Analgini 0,5

D.t.d. N. 10 in charta cerata

S. Принимать внутрь по 1 порошку при головной боли.

Rp.: Oxacillini-natrii 0,25

D.t.d. N. 30 in capsulis gelatinosis

S. Принимать внутрь по 1 капсуле 4 раза в день за 2 часа до еды.

Rp.: Acidi ascorbinici 0,05

Sacchari 0,3

M.f. pulvis

D.t.d. N. 30

S. Принимать внутрь по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: Analgini

Paracetamoli 0,2

M.f. pulvis

D.t.d. N. 10

S. Принимать внутрь по 1 порошку при головной боли.

Мягкие лекарственные формы

Мази – мягкие лекарственные формы, имеющие вязкую консистенцию и назначаемые для наружного применения.

568 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Приложение

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 10 г мази, содержащей 0,25% оксолина (Oxolinum) для нанесения на слизистую оболочку носа 2 раза в день.

Выписать 10 г мази, содержащей 0,1 г ментола (Mentholum) и 0,2 г протаргола (Protargolum) для нанесения на слизистую оболочку носа.

Rp.: Unguenti Oxolini 0,25% – 10,0
D.S. Наносить на слизистую оболочку носа 2 раза в день.

Rp.: Mentholi 0,1
Protargoli 0,2
Vaselini ad 10,0
M.f. unguentum
D.S. Наносить на слизистую оболочку носа.

Пасты – это разновидности мазей с содержанием порошкообразных веществ не менее 25%.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 50 г пасты, содержащей по 5 г анестезина (Anaesthesia) и салициловой кислоты (Acidum salicylicum), для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Anaesthesini
Acidi salicylici аа 5,0
Amyli 10,0
Vaselini ad 50,0
M.f. pasta
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Суппозитории – дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела.

Различают суппозитории ректальные (свечи) – suppositoria rectalia, вагинальные – suppositoria vaginalia.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 20 вагинальных суппозиториев, содержащих по 250 000 ЕД нистатина (Nystatinum), для применения по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Выписать 10 ректальных суппозиториев, содержащих по 250 мг анестезина (Anaesthesia), для применения по 1 суппозиторию на ночь.

Rp.: Suppositorium cum Nystatino
250 000 ЕД
D.t.d. N. 20
S. По 1 суппозиторию 2 раза в день.

Rp.: Anaesthesini 0,25
Olei Cacao 3,0
M.f. suppositorium rectale
D.t.d. N. 10
S. По 1 суппозиторию на ночь.

Жидкие лекарственные формы

Растворы – это жидккая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества (твердого или жидкого) в какой-либо жидкости (растворителе).

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 200 мл раствора кальция хлорида (Calcii chloridum; разовая доза – 1 г) для приема внутрь по 1 десертной ложке 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi
10% – 200 ml
D.S. Принимать по 1 десертной ложке 3 раза в день.

Расчет:

Разовая доза кальция хлорида (1 г – 1,0) должна содержаться в одной десертной ложке (10 мл). Для нахождения концентрации раствора в процентах составляем пропорцию:

$$1,0 - 10 \text{ мл}$$

$$x - 100 \text{ мл} \quad x = 10,0, \text{ т.е. } 10\%$$
Капли

Капли занимают особое место среди жидких лекарственных форм по концентрации веществ и способу дозирования, они могут назначаться как внутрь, так и наружно.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 10 мл раствора галоперидола (Haloperidolum; разовая доза – 1 мг) для приема внутрь по 10 капель 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Haloperidoli 0,2% – 10 ml
D.S. Принимать внутрь по 10 капель 3 раза в день.

Расчет:

Разовая доза (1 мг – 0,001) должна содержаться в 10 каплях (т.е. 0,5 мл, так как в 1 мл водного раствора содержится 20 капель). Для нахождения процентной концентрации раствора составляем пропорцию:

$$0,001 - 0,5 \text{ мл}$$

$$x - 100 \text{ мл} \quad x = 0,2, \text{ т.е. } 0,2\%$$
Примеры выписывания растворов для наружного применения:

Выписать 500 мл 0,02% раствора фурацилина (Furacilinum) для полоскания горла 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Furacilini 0,02% – 500 ml
D.S. Полоскать горло 3 раза в день.

Выписать 100 мл 1% спиртового раствора салициловой кислоты (Acidum salicylicum) для нанесения на пораженные участки кожи.

Rp.: Solutionis Acidi salicylici spirituosa 1% – 100 ml
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Выписать 100 мл 10% масляного раствора камфоры (Camphora) для растириания пораженного сустава.

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 10% – 100 ml
D.S. Растириать пораженный сустав.

Выписать 10 мл 0,25% раствора цинка сульфата (Zinci sulfas) для закапывания по 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Rp.: Solutionis Zinci sulfatis 0,25% – 10 ml
D.S. Закапывать по 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Примечание: поскольку все глазные капли стерилизуют, в рецепте можно не указывать «Sterilisetur!».

Настойки – жидккая лекарственная форма, представляющая собой чаще спиртовое, прозрачное извлечение из лекарственного растительного сырья, получаемая без нагревания и удаления экстрагента.

570 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆ Приложение

Пример выписывания рецепта:

Выписать 30 мл настойки корневища с корнями валерианы (*Valeriana*) для приема внутрь по 30 капель 3 раза в день.

Rp.: *Tincturae Valerianae* 30 ml
D.S. Принимать внутрь по 30 капель 3 раза в день.

Экстракты – лекарственная форма, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья, предназначенная для внутреннего или наружного применения.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 30 мл экстракта коры крушины (*Frangula*) жидкого для приема внутрь по 30 капель на ночь.

Rp.: *Extracti Frangulae fluidi* 30 ml
D.S. Принимать внутрь по 30 капель на ночь.

Выписать 10 порошков экстракта корня ревеня (*Rheum*) сухого по 500 мг для приема внутрь по 1 порошку 2 раза в день перед едой.

Rp.: *Extracti Rhei sicci* 0,5
D.t.d. N. 10
S. Принимать внутрь по 1 порошку 3 раза в день перед едой.

Настой и отвары – это водные извлечения из лекарственного сырья, отличающиеся режимом экстракции.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать настой травы горицвета весеннего (*Adonis vernalis*) в концентрации 1:30 для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: *Infusi herbae Adonis vernalis*
6,0–180 ml
D.S. Принимать внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Выписать 200 мл отвара коры дуба (*Quercus*) в концентрации 1:10 для полоскания горла 1/2 стакана подогретого отвара 3 раза в день.

Rp.: *Decocti corticis Quercus* 200 ml
D.S. Полоскать горло 1/2 стакана подогретого отвара 3 раза в день.

Примечание: при концентрации настоя или отвара 1:10 их концентрации можно не указывать.

Микстуры – жидккая лекарственная форма, представляющая собой смесь различных жидких или жидких и твердых лекарственных средств.

Примеры выписывания рецептов:

Выписать микстуру, содержащую кофеин-бензоат натрия (*Coffeinum-natrii benzoatis*; разовая доза – 100 мг) и натрия бромид (*Natrii bromidum*; разовая доза – 500 мг) для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение 4 дней.

Rp.: Coffeinum-natrii benzoatis 1,2
Natrii bromidi 6,0
Aquaе destillatae ad 180 ml
M.D.S. Принимать внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет: Общее количество микстуры: 15 мл (объем столовой ложки) × 3 (количество приемов в день) × 4 (количество дней)= 180 мл

Кофеина-бензоата натрия надо взять:

0,1 – 15 мл (1 столовая ложка)

$x - 180 \text{ мл (общий объем микстуры)}$

Натрия бромида надо взять:

$$x = 1,2$$

0,5 – 15 мл

$x - 180 \text{ мл} \quad x = 6,0$

Выписать микстуру, состоящую из 180 мл настоя травы горицвета весеннего (*Adonis vernalis*) в концентрации 1:30 с добавлением натрия бромида (*Natrii bromidum*; разовая доза – 300 мг) для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Примечание: если в микстуру входит отвар или настой, то вначале выписывают настой или отвар по установленным правилам, а далее добавляют лекарственное вещество в дозе, рассчитанной на объем настоя (или отвара).

Расчет: разовая доза натрия бромида (300 мг – 0,3) должна содержаться в 1 столовой ложке (15 мл). Общее число приемов (180 мл : 15 мл) составляет 12.

Общее количество натрия бромида, необходимое для приготовления микстуры, составит: разовая доза \times число приемов, т.е. $0,3 \times 12 = 3,6$.

Лекарственные формы для инъекций

Лекарственные формы для инъекций являются обособленной группой лекарственных форм для парентерального введения (под кожу, в мышцу, в вену и др.).

Примеры выписывания рецептов:

Выписать 3 ампулы по 1 мл 2% раствора промедола (*Promedolum*; разовая доза 20 мг) для подкожного введения.

Выписать 3 флакона инсулина (*Insulinum*), содержащих по 5 мл лекарственного препарата активностью 40 ЕД в 1 мл. Назначить подкожно, 12 ЕД перед завтраком, 18 ЕД перед обедом, 6 ЕД перед ужином.

Выписать 30 флаконов, содержащих по 500 мг стрептомицина сульфата (*Streptomycini sulfatas*) для внутримышечного введения по 500 мг 2 раза в день. Содержимое флакона перед употреблением растворить в 3 мл 0,5% раствора новокaina.

Rp.: *Infusi herbae Adonidis vernalis*
6,0 – 180 ml

Natrii bromidi 3,6

M.D.S. Принимать внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: *Solutionis Promedoli* 2% – 1 ml
D.t.d. N. 3 in ampullis
S. Вводить подкожно по 1 мл.

Rp.: *Insulini* 5 ml (á 40 ЕД – 1 ml)
D.t.d. N. 3
S. Вводить подкожно по 12 ЕД перед завтраком, 18 ЕД перед обедом, 6 ЕД перед ужином.

Rp.: *Streptomycini sulfatis* 0,5
D.t.d. N. 30
S. Содержимое флакона перед употреблением растворить в 3 мл 0,5% раствора новокaina.
Вводить внутримышечно 2 раза в день.

Rp.: *Solutionis Novocaini* 0,5% – 5 ml
D.t.d. N. 30 in ampullis
S. Для растворения стрептомицина.

Лекарственные формы для ингаляций

Аэрозоли – это аэродисперсные системы, в которых дисперсионной средой являются воздух, газ или смесь газов, а дисперсной фазой – частицы твердых или жидких веществ.

Пример выписывания рецепта:

Выписать 1 упаковку аэрозоля «Эфатин» («Ephatinum»). Назначить для вдыхания по 2 дозы 3 раза в день.

Rp.: Aerosolum «Ephatinum» N. 1
D.S. Вдыхать по 2 дозы 3 раза в день.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

А

Апротинин 354
Абактал 508
Абциксимаб 339, 343
Авелизин 352, 355
Агапурин 312, 315, 343
Аграстат 344
Адалат 293, 303
Адверзутен 146, 155
Адельфан 153, 305
Адельфан-эзидрекс 305
Адельфан-эзидрекс-К 305
Аденозин 158, 272, 279, 294,
290, 342
Адиурекрин 400
Адреналин 14, 83, 84, 86,
87–89, 96, 130, 132, 137–
144, 146, 147, 162, 167,
253, 257, 294, 298, 308,
478, 493
Адиамицин 548
Аевит 447
Азаметоний 122, 123, 297
Азатиоприн 458
Азафен 219
Азидотимидин 531
Азитромицин 499, 514
Азлоциллин 492
Азота закись 160–163, 166,
202, 205, 291

Азтреонам 497
Аира корневища 371
Акарбоза 413, 416
Акинетон 117, 187
Аколат 256, 261
Активаза 353
Активированный уголь 70,
71, 91, 92, 118, 119, 198,
312, 383, 552, 553
Актилизе 353
Актос 412
Актрапид 410
Актрапид НМ 410
Алдизем 288, 293
Аллилэстренол 427, 428
Аллоксум 112
Аллопуринол 456
Аллохол 382, 383, 391
Аллупол 457
Алмагель 375, 390
Алмагель А 375
Алтекс 371
Алтеплаза 353
Алтея корни 247
Алупент 257
Альбарел 296
Альбуцид 505
Альвезин 558
Альдактон 305, 361, 423
Альдеслейкин 467
Альдоктон 364

Амантадин 187, 188, 189,
191, 528
Амбен 354
Амброксол 248, 249, 259
Амиген 558
Амизол 219, 227
Амикацин 516
Амикин 558
Амиксин 466
Амилорид 44, 360
Аминазин 61, 208, 216
Аминоглутетимид 423, 424
551
Аминозол 558
Аминокапроновая кисло-
та 354, 355
Аминометилбензойная ки-
слота 354
Аминон 558
Аминопептид 558
Аминофиллин 258, 259,
261, 362, 478
Аминофузин 558
Аминохинол 538
Амиодарон 58, 268, 277,
280, 281, 292, 322, 363
Амитриптилин 47, 130, 202,
219, 220, 226, 227, 314
Амлодипин 279, 286, 287,
290, 293, 303
Амоксикилав 493
Амоксициллин 492

Ампициллин 492
 Амфетамин 41, 68, 75, 130, 223, 226, 235—239, 372
 Амфотерицин В 523
 Анальгин 79, 204, 567
 Анаприлин 75, 148, 155, 260, 299
 Ангинин 324, 326
 Ангиотензинамид 308
 Андриол 434, 438
 Андрокур 550
 Анестезин 34, 84, 86, 375, 504, 568
 Анистреплаза 353
 Антеовин 430
 Антианемин 447
 Антигемофильный фактор VIII 351
 Антидиаб 412
 Антитромбин III 335, 345, 346, 347, 348, 425
 Апоморфин 372, 389, 390, 560, 561
 Апрессин 304, 307
 Апровель 302
 Аргосульфан 505
 Армин 111
 Арники цветки 352
 Артикаин 84, 88
 Арутимол 148, 150, 155
 Аскорбиновая кислота 27, 28, 328, 439, 445, 446
 Аскорутин 447
 Аспарагиназа 551
 Аспаркам 267, 279
 Аспирин 24, 72, 203, 339, 350, 449, 454
 Аспирин кардио 340, 354
 Астемизол 475, 476, 526

Астмопент 136, 257
 Атенолол 57, 150, 151, 154, 155, 277, 288, 289, 299
 Аторвастатин 318
 Атракурий 124, 127
 Атровент 115, 120, 258, 261
 Атропин 19, 22, 32, 37, 44, 57, 62, 72, 90, 102, 105, 106, 107, 110—112, 115—119, 120, 152, 197, 205, 264, 267, 369, 376, 560, 561
 Атропина сульфат 115, 117, 120, 369, 560, 561
 Аугментин 493
 Ауранофин 449
 Аурорикс 219, 224, 227
 Ацеклидин 70, 100, 104, 112, 113, 121
 Аценокумарол 346, 349, 355, 447
 Ацесоль 558
 Ацетазоламид 362
 Ацетаминофен 24, 41, 41, 64, 80, 202, 313
 Ацетилсалициловая кислота 13, 24, 27, 28, 31, 40, 41, 43, 44, 60, 61, 65, 72, 75, 183, 202, 203, 256, 291, 312, 313, 339, 340—343, 354, 447, 449, 451, 454, 455, 565, 566
 Ацетилхолин 10, 40, 54, 96, 98—101, 105—108, 111, 125, 127, 128, 144, 157, 167, 294
 Ацетилцистеин 202, 248, 249, 250

Ацетомепрегенол 369, 370, 431

Ацикловир 530

АЦЦ 248, 250

Аэривит 447

Аэрон 118, 373, 374, 390

Б

Баклофен 202

Бактисубтил 389

Бактрам 505

Батилол 332

Безафибрат 320, 321

Беклазон 253

Бекломет 253, 419

Беклометазон 253, 254, 260, 419, 422

Бекодиск 253, 260

Беконазе 253

Бекотид 253, 419

Белодерм 422

Бемегрид 174, 241, 242, 244, 554

Бендазол 25, 304, 305

Бензатин бензилпенициллин 491

Бензбромарон 457

Бензилпенициллин прокаин 491

Бензилпенициллина калиевая соль 490

Бензилпенициллина натриевая соль 490

Бензилпенициллина новокаиновая соль 491

Бензобарбитал 178, 183

Бензогексоний 122, 123, 297

- Бензокайн 34, 84, 86, 504
 Бензонал 178
 Бенсеразид 187, 188, 191
 Бенфотиамин 443
 Бепаск 516
 Берберин 384
 Беродуал 136, 259
 Беротек 134, 142, 257,
 261
 Бессмертника цветки 382,
 383
 Бетаксолол 148, 150, 151,
 299
 Беталейкин 467
 Беталок 150
 Бетаметазон 253, 418, 422,
 459
 Бетаферон 533
 Бефорал 195
 Бизолвон 248, 250
 Бийохинол 515
 Биоспорин 389
 Бипериден 117, 187, 190,
 191
 Бисакодил 386, 387, 391
 Бисептол 505
 Бисмоверол 515
 Бисопролол 288, 289, 299
 Бифидумбактерин 79, 389
 Бификол 389
 Бициллин-1 491
 Бициллин-5 491
 Блеомицин 548
 Борная кислота 482
 Ботокс 99, 127, 128
 Ботулиновый токсин 98,
 127, 128
 Бретилий 278
 Бриканил 134, 257, 368
 Бриллиантовый зеленый
 485
 Бринальдикс 358, 364
 Бринердин 153, 305
 Бромгексин 248—250
 Бромокриптин 154, 187,
 189, 191, 395, 396, 437
 Бронхомунал 463
 Бруфен 449
 Будесонид 253, 254, 261,
 419
 Бумекайн 84, 86
 Буметанид 359, 364
 Бупивакайн 84, 87, 88
 Бупренорфин 195, 200,
 201
 Бусерелин 396
 Бусульфан 546
 Бутамид 411, 416
 Буторфанол 195, 200, 201
 Буферин 340, 354
- В**
- Вазобрал 145
 Валацикловир 531
 Валерианы корневища с
 корнями 234, 382, 384,
 570
 Валидол 94, 290
 Валиум 230, 233
 Валокордин 173, 234
 Валсартан 302
 Валтрекс 531
 Вальпроевая кислота 13,
 182—185, 229, 454
 Варфарин 32, 39—41,
 43, 216, 278, 346, 468
 Векуроний 124
 Венолипид 558
 Вентолин 134, 257, 261
 Велезид 548
 Верапамил 40, 58, 64, 175,
 183, 269, 278, 286—288,
 292, 293, 303, 322
 Верошпирон 361, 364, 423
 Вессел Дүэ Ф 348
 Веторон 441
 Вибрамицин 502
 Вигабатрин 179, 177, 183
 Видарабин 530
 Викаир 90, 379
 Викалин 90, 379
 Викасол 350, 351, 442
 Винбластин 548
 Винкристин 548
 Винорельбин 548
 Винпоцетин 311, 315, 309
 Виокс 449
 Виомицин 516
 Виразол 528
 Вирасепт 532
 Виролекс 530
 Вискан 148
 Висмута галлат основной 90
 Висмута нитрат основной
 90, 378, 379
 Висмута трикалия дицит-
 рат 378, 379, 389, 390
 Витагепат 447
 Витамин В₁₂ 163, 327, 329,
 330, 333, 444, 521
 Витамин К₁ 439, 442
 Витамин К₂ 350, 351, 439,
 442
 Витамин K₃ 350, 351, 442

576 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆

- Витанова 447
Витрум 447
Вольтарен 449
Вумон 548
- Г**
- Габапентин 179, 183, 202
Галазолин 133
Галантамин 108, 111, 114
Галдол 208, 217
Галоперидол 40, 208, 212, 214, 215, 217, 569
Галотан 160—162, 166, 370, 140, 161, 560
Галофен 208, 217
Гамма-аминомасляная кислота 10, 54, 157, 444
Гамма-глобулин 528
Ганцикловир 531
Гастрофарм 389
Гастроцепин 115, 376
Гексаметилентетрамин 484
Гексаметоний 122, 123, 297
Гексамидин 178
Гексопреналин 134, 136, 256, 257, 368
Гексэстрол 426, 427
Гемитон 133, 296, 306
Гемодез 558
Геможель 557
Гемостатическая губка 352
Гемофил М 351
Гемфиброзил 320—323
Гендевит 447
Гентамицин 501
- Гепавит 447
Гепарин 47, 70, 291, 292, 314, 335, 345—349, 414, 454
Гепариноиды 345, 348
Гепарины низкомолекулярные 345, 347, 348
Гепатект 468
Гестоден 427, 428, 430
Гестоноронкапроат 550
Гигроний 123, 122
Гигротон 358, 364
Гидралазин 304, 306, 307
Гидрокортизон 37, 165, 196, 417, 418, 421, 423
Гидроксиметилникотинамид 382, 383
Гидроксипрогестерон 369, 427, 428
Гидроксихлорохин 449
Гидролизат казеина 558
Гидролизин 558
Гидрохлоротиазид 305, 358, 363
Гинипрал 134, 136, 368
Гинодиан-Депо 432, 433
Гиперстат 303
Гипертензин 308
Гипотиазид 305, 358, 363
Гирудин 345, 348
Гисманал 476
Гистамин 15, 79, 93, 101, 102, 116, 124, 158, 167, 196, 251, 253, 254, 260, 294, 326, 377, 378, 444, 449, 473, 474, 475, 477
Гифотоцин 365, 366, 400
Глауцин 246
- Глибенез ретард 412
Глибенкламид 411, 412, 416
Гливенол 324, 327
Гликвидон 411, 412
Гликлазид 411, 412
Глипизид 411, 412
Глиформин 412, 416
Глицин 41, 42, 157, 177, 243, 444
Глутамат 157, 158, 165, 172, 177, 181, 186, 189, 192, 517
Глутамивит 447
Глюкагон 393, 403, 406, 408, 413, 414
Глюкобай 413, 416
Глюкостерил 558
Глюкофаг 412, 416
Глюренорм 412
Гозерелин 396, 550
Гоматропин 115, 116, 118, 560, 561
Гонадорелин 396
Гонадотропин менопаузный 398
Гонадотропин хорионический 397
Гопантенова кислота 241
Гордокс 354, 382
Гормоплекс 426
Горчичники 60, 93, 95
Госерелин 396, 550
Грамурин 508
Гризофульвин 523
Гуанетидин 72, 152, 153, 298
Гуанфацин 133, 296, 297, 306

Гутрон 132
Гутталакс 386, 387

Д

Дакарбазин 547
Даклизумаб 458
Дактиномицин 548
Далацин С 499
Далтепарин-натрий 345,
348
Даназол 393, 397, 414, 415,
431, 460
Данапароид 345, 347, 348
Даонил 412, 416
Дароб 277
Даунорубицин 548
Де-нол 378, 390
Деготь березовый 484
Дезаминоокситоцин 366
Дезогестрел 427, 428,
430
Дезоксикортикостерона
ацетат 423
Декамевит 447
Декамин 522
Деквалинил 522
Дексазон 418, 437
Дексаметазон 253, 418, 422,
424, 437, 458, 459
Делавирдин 532
Демокситоцин 365, 366, 400
Депо-медрол 418
Депо-превера 431, 550
Депонит 283
Депренил 187, 191
Деприван 160

Дерматол 90
Дерместирил 426
Дермовейт 418
Десмопрессин 400, 415,
37, 351
Детралекс 324, 325, 326
Джозамицин 499
Диабенезе 411, 416
Диазепам 41, 45, 85, 118,
165, 169, 178, 179, 183,
230, 233, 468, 554
Диазоксид 58, 162, 303,
304, 306
Диазолин 475
Диакарб 362
Дибазол 304, 305, 534
Дивина 432
Дигестал 380, 383
Дигибинд 268
Дигидергот 313
Дигидралазин 305
Дигидроэрготамин 143,
145, 313
Дигиланид С 270
Дигитоксин 216, 263, 265,
266, 268, 269, 322
Дигоксин 41, 44, 71, 263,
266, 268, 269, 278, 279,
280, 292, 521
Диданозин 532
Дизопирамид 274, 273,
280, 292, 409
Дикаин 84, 85, 91, 560,
561
Диклоксациллин 492
Диклофенак-натрий 449
Дилатренд 151, 299
Дилзем 278, 293
Дилтиазем 175, 183, 278,
279, 287, 288, 292, 293,
303, 460
Димедрол 475
Димэстрол 426
Динопрост 366, 369, 370
Динопростон 366, 367,
369, 370
Диоксидин 511
Диоксоний 126, 127
Дионин 246
Дипиридамол 290, 312,
339, 342, 343, 355
Дисоль 558
Дистигмин 108, 110, 114
Дитилин 43, 125, 127
Дифенгидрамин 172, 203,
475—478
Дифенин 58, 60, 180, 184,
202, 274, 280, 281, 544
Дифлюкан 522
Дихлотиазид 305, 358, 363
Дицинон 324, 326
Дизетилкарбамазин 544
Дизетиловый эфир 159—162,
560
Дизилстильбэстрол 550
426
Добутамин 134, 141, 142,
268
Добутрекс 134, 142, 268
ДОКСА 78, 423
Доксазозин 146, 298
Доксилямин 168, 172
Доксиум 324, 326
Доксициклин 502
Доксорубицин 548
Долтард 195, 205

578 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆

Домперидон 38, 188, 190, 191, 373, 374, 390
Донепезил 108, 111
Донормил 168
Допамин 41, 268
Долегит 296, 307
Допмин 268
Дормикум 167
Дофамин 10, 42, 44, 59, 156, 167, 185—188, 235, 268, 308, 395
Доцетаксел 548
Дроперидол 200, 205, 208, 212
Дуба кора 90, 92, 570
Дуовит 447

Ж

Желатиноль 557
Железа закисного сульфат 328, 332, 333
Жидкость Петрова 557

З

Задитен 256, 261, 477, 479
Залцитабин 532
Зафирлукаст 256, 261
Зенапакс 458
Зетифен 256, 261
Зивокс 511
Зидовудин 531
Зилеутон 256
Зиртек 475
Зовиракс 530

Зокор 322
Золадекс 550
Золота препараты 449
Золпидем 168, 171
Зопиклон 168, 171, 172, 175, 176

И

Ибупрофен 449
Ибустрин 341
Ивадал 168
Идоксуридин 529
Изадрин 72, 136
Изафенин 386, 387
Изокайн 84
Изокард 284
Изокет 284, 293
Изокет ретард 284
Изоланид 263, 270
Изомонат 285, 293
Изониазид 516
Изонитрозин 112
Изопреналин 136, 257
Изоптин 278, 287, 293
Изосорбida динитрат 284, 285, 293,
Изосорбida мононитрат 285, 293
Изофлуран 127, 160—162
Имигран 313, 315
Имизин 202, 219
Имипенем 496
Имипрамин 40, 47, 130, 202, 219, 220,
Иммунат 351
Иммунин 352

Иммуноглобулин G 528
Иммуноглобулин антитимоцитарный 458
Имован 168, 176
Имунофан 462
Имуран 458
Инвираза 532
Ингакорт 254, 419
Ингитрил 354, 382
Индерал 75, 148, 155
Индинашив 532
Индобуfen 339, 341
Индометацин 449
Инсулин Ленте 410
Инсулин человека 15
Интал 254, 261, 477, 479
Инталплюс 259
Интерлейкин-2 458, 459, 467
Интерлок 533
Интермедин 400
Интерферон 533
Интерферон альфа 464
Интерферон альфа-2b 464
Интерферон альфа-2a 464
Интерферон альфа-N1 464
Интерферон бета 464
Интерферон бета-1b 464
Интралипид 558
Интрон А 533
Ионостерид Д5 558
Ионостерил 558
Иполипид 320
Ипрадол 134, 257
Ипратропий 115, 116, 119, 120, 136, 258, 259, 260, 261

- Ипратропия бромид 115, 116, 119, 120, 136, 258, 259, 261
 Ирбесартан 302
 Иринотекан 548
 Исмелин 152
 Исрадипин 279, 287, 303
 Истода корни 247, 248
 Итраконазол 525
 Итроп 258
 Ихтаммол 484
 Ихиол 484
- Й**
 Йод радиоактивный 405
 Йода препараты 76, 480, 481
 Йодинол 482
 Йодовидон 482
 Йодонат 482
 Йодопирон 482
 Йодтирокс 405
- К**
 Кабикиназа 352, 355
 Кавинтон 311, 315
 Калимин 108, 114
 Калипсол 160, 166
 Калия бромид 234, 235, 248
 Калия йодид 248, 405, 415, 481
 Калия перманганат 482
 Калия хлорид 70, 267, 279, 305
- Кальцитонин 203, 393, 401, 402, 403, 404, 415, 416
 Кальцитрин 402
 Кальцитриол 402
 Кальция бензамидосалицилат 516
 Кальция добезилат 324, 325, 326
 Кальция карбонат 375, 376
 Кальция пангамат 385, 446
 Кальция фолинат 444
КАМПТО 548
 Канамицин 501, 516
 Канестен 522
 Капотен 300, 307
 Капреомицин 516
 Каптоприл 300, 301, 307
 Карбамазепин 40, 43, 58, 175, 179, 180, 183, 184, 202, 226, 229, 292, 230, 314, 437, 447, 544
 Карбендацин 543
 Карбенициллин 493
 Карбидопа 187, 188, 191
 Карболен 92
 Карболовая кислота 484
 Карбоплатин 547
 Карбутамид 411
 Карведилол 151, 299
 Кардикет 284, 293
 Кардил 278, 288, 293
 Кардиодарон 277
 Кардура 146
 Карловарская соль 384, 386, 387
 Кармустин 547
 Каротин 439, 441
- Карфециллин 493
 Кастровое масло 386, 387
 Квартасоль 558
 Квасцы 90
 Кверцетин 325, 441
 Квестран 319, 322
 Квинидин 280
 Квифенадин 475, 477
 Кейтен 496
 Керецид 529
 Кетамин 160, 164—166, 202, 560
 Кетанов 204
 Кетоконазол 524
 Кеторолак 204
 Кетотифен 256, 260, 261, 477—479, 254, 477
 Кислота аскорбиновая 27, 28, 328, 439
 Кислота ацетилсалациловая 13, 24, 27, 28, 31, 40, 41, 43, 44, 60, 61, 65, 72, 75, 183, 202, 203, 256, 291, 312, 313, 339, 340—343, 354, 447, 449, 451, 454, 455, 565, 566
 Кислота борная 482
 Кислота вальпроевая 13, 182—185, 229, 454
 Кислота карболовая 484
 Кислота кромоглициевая 254, 259—261, 477, 479
 Кислота налидиксовая 508
 Кислота никотиновая 41, 146, 240, 243, 309, 311, 318, 320, 322, 323, 383, 440, 443, 445
 Кислота оксолиниевая 508

580 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆

- Кислота пипемидиевая 508
Кислота фолиевая 78, 322, 327, 329, 330, 333, 444, 447, 504, 539, 547
Кислота этакриновая 359, 360, 364, 457
Кларитин 475
Кларитромицин 498
Клацид 498
Клексан 348, 355
Клемастин 475—477, 478
Кленбутерол 135, 257
Кливарин 348
Климен 432, 438
Климонорм 432
Клиндамицин 499
Клиогест 432
Клобетазон 418
Кломид 397, 438
Кломифен 392, 397, 427, 438
Клоназепам 178—180, 183, 184, 314
Клонидин 133, 202, 296, 297, 306, 562
Клопамид 305, 358, 359, 364
Клопидогрел 312, 338, 339, 342, 355
Клостилбегит 427, 438
Клотrimазол 524
Клофелин 133, 202, 296, 297, 306
Ко-тритомоксазол 505
Кобамамид 444
Кодеин 32, 41, 195, 198, 245, 246, 388, 482
Козаар 302, 307
Кокаин 19, 41, 68, 84, 85, 90, 130
Кокарбоксилаза 443
Колестипол 319, 320
Колестирамин 32, 71, 319, 320, 322
Колибактерин 389
Колларгол 483
Колхамин 548
Колхицин 456
Комбивент 259
Компламин 311
Компливит 447
Комполон 447
Конайн 80 352
Конкор 289, 299
Континуин 431
Контикал 354, 382
Конферон 328
Коньюгированные эстрогены 426
Кора дуба 90, 92, 570
Кора калины 352
Коргард 148, 299
Коргликон 267, 263
Корданум 150
Кордарон 277, 281
Кордафлекс ретард 303
Кордиамин 241, 243, 244, 554
Коринфар 293, 303
Коринфар ретард 303
Корнам 146
Корни алтея 247
Корни истода 247, 248
Корни солодки 247, 248
Кортеф 418
Кортикотропин 392, 398, 418, 420
Кортинефф 423
Котарнин 368
Кофеин 19, 25, 72, 235, 237—239, 241, 243, 244, 362, 554
Кофеин-бензоат натрия 243
Коэйт XII 351
Крапивы листья 352
Креон 380, 381
Криксиван 532
Криопреципитат 351
Кристепин 153, 305
Кромоглициевая кислота 254, 259—261, 477, 479
Кромолин 254, 477
Кропоз 254
Крушины кора 379, 387, 570
Ксантинола никотинат 311, 309
Ксеноформ 90
Ксикин 84, 88, 92, 274, 281
Ксилит 384
Ксилометазолин 133
Кукурузные рыльца 382—384
Кумарины 346
Курантол 290, 342, 355
Куросурф 250
Кутивейт 254

Л

- Лабеталол 151, 154, 155, 299
Лазикс 24, 305, 359, 364

- Лактасоль 558
 Лактобактерин 389
 Лактулоза 386, 387, 389
 Ламивудин 532
 Ламизил 522
 Ламиктал 181, 185
 Ламотриджин 180, 181, 183, 185
 Ланатозид С 263, 266, 270
 Ланикор 263, 269
 Ланоксин 263
 Ланреотид 395
 Паргактил 208
 Лацидипин 279, 287, 303
 Лаципил 303
 Левамизол 463, 542
 левамин 558
 Леводопа 31, 37, 42, 158, 187—191, 215, 448
 Левомепромазин 208, 210, 215, 217
 Левоноргестрел 427, 428, 430—432
 Леворин 523
 Левотироксин натрий 405
 Левофлоксацин 508
 Лейкеран 546
 Лейкоген 332
 Лейкомакс 331, 333, 467, 473
 Лепирудин 345, 347, 349
 Лескол 318
 Летrozол 551
 Леупропид 550
 Либексин 246
 Лив-52 382, 384
 Лидаприм 505
 Лидокаин 41, 58, 82, 84, 87—89, 92, 127, 154, 267, 274, 280, 281, 291, 389
 Ликопид 463
 Линезолид 511
 Линестренол 431
 Линкомицин 499
 Лиобил 382, 383
 Лиотиронин 404, 405, 415
 Липанор 320, 323
 Липантол 320
 Липидин-2 558
 Липоевая кислота 324, 385, 446
 Липомайз 558
 Липостат 318, 322
 Липофундин 558
 Липофундин-С 558
 Липримар 318
 Листенон 127
 Листенон 125
 Листья крапивы 352
 Листья шалфея 90
 Лобелин 60, 100, 105, 106, 242, 244, 245
 Ловастатин 318, 319, 322
 Логест 430
 Лозартан 302, 306, 307
 Локакортен 419
 Локрен 150, 299
 Ломефлоксацин 508
 Ломустин 547
 Лонгастерил 40, 70, 557
 Лонгацеф 514
 Лонитен 303, 307
 Лоперамид 388, 389, 391
 Лопинавир 532
 Лоразепам 178, 179, 183
 Лоратадин 475, 476, 479
 Лоринден 419
 Лоритмик 277
 Людиомил 219, 228
 Люминал 168, 176, 177, 184
 Лютеинизирующий гормон 10, 396, 429
 Ляпис 483
- М**
- Маалокс 375
 Магния аскорбинат 445
 Магния карбонат 375, 379
 Магния оксид 375
 Магния сульфат 12, 13, 272, 304, 305, 369, 370, 384, 386, 387, 554
 Магния трисиликат 375
 Максаквин 508
 Максипим 496
 Мамомит 423
 Манинил 412, 416
 Маннит 361, 375
 Мапротилин 215, 219, 222, 226, 228, 229, 215,
 Марвелон 430
 Маркаин 84
 Масло вазелиновое 386, 388
 Масло миндальное 386, 388
 Масло терпентинное 93, 94, 385
 Масло эвкалиптовое 94
 Матерна 447
 Мебгидролин 475, 476, 477

582 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆

- Мебендазол 542
Мевакор 318, 322
Медазепам 230, 232
Меди сульфат 90, 480, 483
Медилдофа 296
Медроксипрогестерон 550
Медрол 418
Медротестостерон 549
Мезатон 69, 132, 142, 308, 554
Мезлоциллин 492
Мезокарб 235, 236, 239
Меклозин 373, 374, 389, 390
Мексилетин 274, 275
Мелаксен 401, 415
Мелатонин 167, 401, 415
Мелипрамин 219
Мелоксикам 449
Мелфалан 546
Менадион 350
Менахиноны 350, 439
Ментол 86, 93, 94, 290, 568
Мепивакаин 84, 88
Мерказолил 406, 416
Меркаптопурин 547
Меронем 496
Меропенем 496
Мерсилон 430
Метадон 195, 200
Метамизол-натрий 204
Метандиенон 436
Метандростенолон 436
Метациклин 502
Метацин 376
Метизол 406
Метиленовый синий 485
Метилокситоцин 365
Метилпреднизолон 418, 421, 459
Метилтестостерон 434
Метилурацил 332
Метиндол 449
Метионин 202, 385, 444
Метипред 418
Метирапон 423, 424
Метисергид 314
Метоклопрамид 32, 190, 373, 389, 390
Метопролол 150, 151, 277, 288, 292
Метотрексат 330, 454, 547
Метронидазол 536
Метформин 412, 413, 416
Миакальцик 402, 414, 415
Миарсенол 515
Мивакурий 124
Мидазолам 43, 167, 169, 171, 231
Мидантан 528
Мидекамицин 499
Мидодрин 132
Мидриацил 115, 120
Миелопид 462
Миелосан 546
Мизопростол 378, 391
Миконазол 524
Микосептин 522
Микронор 431
Микрофоллин 426, 438
Милринон 268
Мильгамма 447
Минидиаб 412
Минизистон 430
Минипресс 298
Миноксидил 58, 303, 304, 306, 307
Миорелаксин 125, 127
Мирапекс 187
Митомицин 548
Митотан 423, 424
Мифепристон 429, 431
Мовалис 449
Модитен 208
Модитен-депо 208
Моклобемид 219, 226, 227
Моксифлоксацин 508
Моксонидин 296, 297, 307
Молграмостим 331, 333, 467, 469, 473
Молсидомин 285, 293
Мометазон 419
Моналазон динатрия 480
Моноприл 300, 301
Моночинкве 285, 293
Моночинкве ретард 285
Монтелукаст 256
Морацизин 275, 276, 281
Морская капуста 386, 388
Морфионг 195, 205
Морфин 13, 19, 41, 44, 45, 64, 65, 68, 69, 72, 75, 90, 195—201, 203, 205, 246, 372, 482
Мукобене 248
Мукодин 248
Мукосол 248
Мукосольвин 248
Мускарин 22, 100, 102
Мыло зеленое 481
Мята перечная 94, 234, 371, 385

H

Надолол 148, 150, 277,
299

Надропарин-кальций 345,
348

Називин 133

Назол 133

Налбуфин 195, 201

Налидиксовая кислота 508

Налоксон 40, 69, 198, 201,
206, 245

Налтрексон 201, 245

Нандролон 436—438

Натеглимид 412

Натрия аскорбинат 445

Натрия ауротиомалат 449

Натрия бензоат 247, 248

Натрия бромид 234, 235,
246, 571

Натрия гидрокарбонат 44,
112, 184, 246—248, 375,
379, 387, 390, 557, 558

Натрия карбеноксолон 378,
379

Натрия нитропруссид 304

Натрия парааминосали-
цилат 516

Натрия сульфат 13, 386,
387

Нафазолин 133, 141, 142

Нафтизин 133, 142

Небиволол 150, 151, 288,
299

Небилет 150, 288, 299

Невиграмон 508

Невирапин 532

Неграм 508

Недокромил 254

Недокромил натрий 254,
477

Нейпоген 332, 467

Нельфинавир 532

Неовир 534

Неогемодез 558

Неомицин 501

Неостигмин 64, 108, 110,
112, 121, 125

Ниаламид 59, 130, 153,
219, 223, 224, 225, 226,
227

Ниацин 108, 114, 320, 323

Нигедаза 380, 381

Низатидин 376

Низорал 522

Никетамид 241—244, 308

Никлозамид 543

Никотин 22, 44, 45, 68,
90, 100, 105, 106

Никотинамид 441

Никотиновая кислота 41,
146, 240, 243, 309, 311,
318, 320, 322, 323, 383,

440, 443, 445

Никотиноил-гамма-ами-
номасляная кислота 240,
312

Нимесулид 449

Нимодипин 58, 309, 310,
314

Нимотоп 309, 314

Нимулид 449

Ниприд 304

Нистатин 523

Нитразепам 167, 169, 170,

175

Нитро-мазь 283

Нитробид 283

Нитроглицерин 31, 33, 37,
75, 249, 283—285, 292,
385

Нитрогранулонг 283

Нитроксолин 511

Нитролингвал-спрей 283

Нитронг 283

Нитропентон 285

Нитроперкутен ТТС 283

Нитросорбид 284, 293

Нитроспрей-ICN 283

Нитрофуразон 510

Нитрофурал 481

Нитрофурантоин 510

Нифедипин 32, 40, 58, 175,
279, 286, 287, 289, 290,
293, 303

Ницерголин 143, 145, 146,
309, 311, 314, 315

Новандол 340, 354

Новоиманин 481

Новокаин 13, 84, 87, 92,
127, 242, 504, 571

Новокаинамид 41, 273,
280

Нозинан 208, 217

Нолвадекс 550

Номицин 508

Нон-овлон 430

Ноотропил 240, 241

Норадреналин 11, 14, 72,
128—130, 132, 133, 136,
137, 140—145, 153, 156,

160, 162, 174, 194, 226,
294, 554

Норваск 290, 303

- Норгестимат 427, 428, 430
Норколут 427
Норплант 431
Норсульфазол 505
Норфлоксацин 508
Норэтистерон 427, 428, 430,
 431
Нубайн 195
Нуфеноксол 388
- О**
- Обзидан 148, 155, 75
Овестин 426
Овидон 430
Одуванчика корень 371,
 384
Оксациллин 492
Окселадин 246
Оксикобаламин 444
Оксиметазолин 133
Оксипрогестерон 427
Оксипрогестерон 369
Окситетрациклин 502
Окситоцин 37, 60, 364—
 366, 369, 370, 399, 400,
 415
Оксодолин 358, 364
Оксолиниевая кислота 508
Окспренолол 57, 148, 150
Октадин 152, 298
Октреотид 395, 414
Олеандомицин 498
Оликард 285, 293
Оликард ретард 285
Олиметин 384, 385
Омапатрилат 301
Омепразол 41, 376, 377, 391
- Омнадрен 250 434
Омник 146
Омнопон 195, 198
Ондансетрон 373, 374, 390
Оптимол 148, 155
Ораза 380, 381
Органон 348
Ориметен 423
Орнид 277
Ортофен 449
Орунгал 522
Орципреналин 136, 257
Осалмид 382, 383
Осарсол 515
Офлоксацин 508
- П**
- Паклитаксел 548
Паксил 219, 228
Палин 508
Памба 354
Панадол 202
Пананггин 267, 279
Панзинорм 380, 383
Панкреатин 380, 381, 391
Пантопон 195
Пантоцид 480
Паратиреоидин 402
Парацетамол 13, 158, 202,
 259, 471, 567
Парлодел 187, 191
Пармидин 324, 326
Пароксетин 219, 221, 222,
 227, 228
Партусистен 136, 142, 368
ПАСК 516
Певарил 522
- Пемпидин 122, 123
Пеницилламин 449
Пентаглобин 468
Пентазоцин 58, 195, 200,
 201, 206
Пенталонг 285
Пентамин 122, 123, 297
Пентаэритритил тетранит-
 рат 285
Пентоксил 332, 333
Пентоксифиллин 309, 312,
 314, 315, 343
Перголид 187, 189
Перекись водорода 482
Периндоприл 300, 301
Пермакс 187
Персантин 290, 342, 355
Персен 371
Перфеназин 208, 210
Пефлоксацин 508
Пижмы цветки 384
Пикамилон 240, 312
Пиклодорм 168
Пилокарпин 100, 103, 104,
 112, 113
Пиндолол 150, 57, 148
Пиоглитазон 412
Пипекуроний 124, 127
Пипемидиевая кислота 508
Пиперазин 543
Пиперациллин 492
Пипольфен 475
Пипортил 208
Пипотиазин 208, 211, 215
Пипофезин 219, 220
Пиразинамид 519
Пирантел 542
Пирацетам 240, 241

- Пирензепин 115, 116, 119,
376, 378
- Пиридинолкарбамат 324,
326
- Пиридоксальфосфат 443
- Пиридоксин 440
- Пиридостигмин 108, 110,
114
- Пирикарбат 324
- Пираметамин 535
- Пиритинол 241
- Пироксикам 449
- Пиромекаин 84, 86
- Пирроксан 143, 145
- Питуитрин 365, 366, 400
- Питуитрин М 365
- Плавикс 342, 355
- Плазможель 557
- Плаквенил 449
- Платифиллин 115, 118, 120,
376
- Плегомазин 208
- Плендил 290, 303
- Плоды перца стручкового
94
- Плоды укропа пахучего
386, 388
- Плоды черники 90
- Подофиллин 548
- Полиглюкин 557
- Полидез 558
- Полиоксидоний 463
- Полифер 558
- Полудан 466, 534
- Полыни горькой настойка
371
- Полькортолон 418
- Потесептил 505
- Правастатин 318, 319, 322,
- Празиквантель 543
- Празозин 146, 154, 155,
298
- Прамипексол 187, 189
- Прегнин 427
- Преднизолон 253, 418, 421,
422, 436, 437, 458, 459
- Преднизон 418, 421
- Предуктал 291
- Премарин 426
- Преноксдиазин 246
- Престариум 300
- Примахин 536
- Примидон 178, 183
- Пробенецид 454
- Пробукол 321
- Прогестерон 364, 370, 424,
427—429, 437, 438
- Прогинова 426
- Продектин 324, 326
- Продигиозан 463
- Прозак 219, 372
- Прозерин 108, 113
- Прокайн 41, 67, 82, 84,
87—89, 92, 259, 490, 491,
504, 514
- Прокайнамид 40, 43, 58,
273, 274, 278, 280
- Прокарбазин 547
- Проксолол 151, 152
- Пролейкин 472, 551
- Пролотестон 549
- Промедол 195, 205, 571
- Прометазин 475—479
- Пропанидид 160, 164, 560
- Пропафенон 269, 275, 276
- Пропофол 160, 164
- Пропранолол 32, 40, 41,
57, 64, 72, 75, 148, 149,
151, 154, 155, 277, 288,
289, 292, 299, 314, 468
- Протамина сульфат 70,
347, 348
- Протаргол 483
- Протионамид 519
- Протирелин 394
- Пульмикорт 254, 261, 419
- Пульмозим 249
- Пуринол 457
- P**
- Радедорм 167, 176
- Радиоактивный йод 405
- Рамиприл 300, 301
- Ранитидин 376, 391
- Ранитидин 71, 175, 376
- Раствор аммиака 94, 95,
480, 482
- Раствор Дарроу 558
- Раствор йода спиртовой
480
- Раствор Люголя 481
- Раствор натрия фосфата,
меченного фосфором-32
331
- Раствор натрия хлорида
558
- Раствор Рингера 558
- Раствор Рингера-лактат
558
- Раствор Рингера-Локка
558
- Раствор формальдегида 484

586 ◆ ФАРМАКОЛОГИЯ ◆

- Растворы глюкозы 558 Рифампицин 516 Селегилин 187–190, 191,
Растворы натрия гидро- Рогипнол 167, 176 223
карбоната 558 Роккал 481 Семя льна 91, 92
Рауседил 152, 153, 155, 298 Рокситромицин 498 Сенаде 386, 387
Реаферон 533 Рокуроний 124, 125 Серебра нитрат 480, 483,
Ревеня корни 386, 387, 570 Рондамицин 502 560, 561
Ревипарин-натрий 345, 348 Рондекс 557 Серевент 134, 142, 257
Регитин 143, 154, 298 ропинирол 187, 189 Серетидмультидиск 259
Регулип 320, 323 Рофекоксиб 449 Сермион 143, 311, 315
Резерпин 13, 72, 130, 152, Ртути дихлорид 483 Серотонин 40, 44, 59, 152,
 153–155, 158, 225, 298, Рубомицин 548 153, 156, 160, 167, 192,
 305 Рудотель 230 194, 202, 203, 214, 219,
Резорцин 484 Рулид 498 220–225, 294, 298, 326,
Реквип 187 Рутин 324 334, 336, 372, 401, 444
Реланиум 230 Рыбий жир 439, 447 Сибазон 230, 233
Ремантадин 528 **C** Сиднокарб 235, 239
Ренитек 300, 307 Сайтотек 378 Сизомицин 501
Реоглюман 557 Саквинавир 532 Силаболин 436
Реомакродекс 557 Салазодиметоксин 505 Силест 430
Реополиглюкин 557 Салазодин 505 Силимарин 385
РеоПро 343 Салазопиридазин 505 Симвастатин 322
Ретаболил 436, 438 Салазосульфапиридин 505 Симвастатин 318, 319
Ретинол 439 Салбутамол 134, 135, 136,
Ретровир 531 256, 257, 259, 261, 368 Симетикон 386, 388
Рибавирин 528 Салметерол 134, 135, 142,
Рибамидил 528 257, 259, 261 Синафлан 419
Рибомунил 463 Сальбупарт 136, 368 Синкумар 355
Рибофлавин 440 Сальбутамол 369 Синэстрол 426, 550
Рибофлавин-мононукле- Санвал 168 Сиофор 412, 416
отид 443 Сандиммун 458 Сирепар 447
Ривастигмин 108, 111 Сандопарт 400 Скополамин 115, 118, 373,
Ригевидон 430 Сарколизин 546 374, 390
Ригедрол 558 Саруплаза 354 Солизим 380, 381
Рилменидин 296 Свинца ацетат 90 Солутан 118, 141, 259
Римантадин 528 Севофлуран 160, 162 Солюсурьмин 538
Ритмилен 273 **С** Соматостатин 15, 203, 394,
Ритмодан 273 Соматотропин 399 395, 406, 408
Ритодрин 136 Сомбревин 160 Сомилаза 380, 381

- Сонапакс 208
 Сорбит 375, 384
 Соталекс 277
 Соталол 58, 277, 278
 Спарфлоксацин 508
 Spiрамицин 499
 Спиронолактон 269, 305, 361, 364, 423
 Спиропент 257
 Спирт этиловый 484
 Стадол 195
 Стамло 290, 293
 Старликс 412
 Стелазин 208, 216
 Стрептаза 352, 355
 Стрептодеказа 353
 Стрептокиназа 352, 353, 355
 Стрептокиназа 352
 Стрептомицин 501, 516
 Стрептоцид 505
 Стрихнин 76, 124, 241—243
 Строфантин К 263, 270
 Сукралфат 378, 379, 389
 Суксаметони
 Суксаметоний 40, 89, 125, 127, 269, 363
 Суксилеп 181, 184
 Сулема 483
 Сулодексид 345, 348
 Сульгин 505
 Сульфагуанидин 505
 Сульфадиазин 505
 Сульфадиазин серебра 505
 Сульфадимезин 505
 Сульфадиметоксин 505
 Сульфадимидин 505
 Сульфазин 505
 Сульфакарбамид 505
 Сульфален 505
 Сульфаметоксазол 505
 Сульфаметоксиразин 505
 Сульфамонометоксин 505
 Сульфаниламид 505
 Сульфасалазин 505
 Сульфатиазол 505
 Сульфатиазол серебра 505
 Сульфатон 505
 Сульфацетамид 505
 Сульфацил-натрий 505
 Сульфаэтидол 505
 Сульфинпиразон 363
 Сульфокамфокайн 242
 Сумамед 499, 514
 Суматриптан 313, 315
 Супрастин 475
 Супрефакт-депо 396
 Сустак 283, 292
- T**
- Таваник 508
 Тавегил 475
 Тазоцин 493
 Тайлед 254, 477
 Тайленол 202
 Такролимус 458
 Таксол 548
 Тактивин 462
 Таламонал 200, 212
 Талинолол 150, 151, 288
 Тамифен 427
 Тамоксен 427
 Тамоксифен 427, 550
 Тамсулозин 146, 147
 Танин 90, 118, 329, 333
 Тардиферон 328
 Таривид 508
 Тегретол 179, 184, 202
 Тензилон 108
 Тенипозид 548
 Тенормин 150, 155, 299
 Теофедрин Н 259
 Теофиллин 25, 72, 75, 175, 181, 184, 237, 258—261, 292, 311, 312, 362, 422, 468, 478
 Теразозин 146, 298
 Тербинафин 525
 Тербутилин 134, 135, 256, 257, 368, 369
 Терпингидрат 246, 247, 248
 Терфенадин 526
 Тестостерон 74, 196, 396, 397, 425, 433, 434, 435
 Тестостерона пропионат 549
 Тетравит 447
 Тетракайн 84—86, 91
 Тетракозактид 398
 Тетрациклин 501, 502
 Тиамазол 392, 406, 414, 416
 Тиамин 443
 Тиболон 432
 Тибон 520
 Тиенам 496
 Тизерцин 208, 217
 Тикарциллин 493
 Тиклид 341, 355
 Тиклопидин 312, 339, 355, 341

- Тималин 462
 Тимоглобулин 458
 Тимолол 148, 150, 155
 Тинидазол 537
 Тиоацетазон 520
 Тиопентал-натрий 38, 160, 164–166, 172, 178, 183
 Тиоридазин 208, 211
 Тиотропий 258
 Тиофосфамид 546
 Тиреоидин 405, 415
 Тиреокомб 405, 415
 Тирозол 406
 Тирофибан 339, 344
 Тизтилперазин 373, 374, 389, 390
 Тобрамицин 501
 Токоферол 439
 Толбутамид 39, 72, 411, 416
 Тонокардин 146
 Топирамат 182, 183
 Топотекан 548
 Трава горца перечного 352
 Трава горца почечуйного 352
 Трава зверобоя 90, 414
 Трава термопсиса 247
 Трава тысячелистника 352, 384
 Тразикор 148
 Трамадол 203
 Трамал 203
 Трандат 151, 155, 299
 Транексамовая кислота 354
 Транкодол 208, 217
 Трасилол 354
 Тревентикс 519

Трекатор 519
 Трентал 312, 315, 343
 Трецирий 122
 Три-регол 430
 Триазолам 167, 169, 171
 Триамтерен 330, 360, 363, 364
 Триамцинолон 418, 421, 459
 Трибенозид 324, 325, 327
 Трибромфенолят висмута основной 90
 Тригексифенидил 117, 187, 190, 191
 Тризистон 430
 Трийодтиронина гидрохлорид 404
 Тримедоксим 112
 Тримекайн 84, 86, 87
 Тримеперидин 195, 199, 205
 Триметазидин 291
 Триметафан 122
 Триметоприм 507
 Тринитролонг 283, 293
 Триптизол 219, 227
 Трипторелин 396
 Трирезид К 153
 Трирезид-К 305
 Трисольвин 259
 Трисоль 558
 Тритаце 300
 Трифлуоперазин 208, 210, 215, 216
 Трифтазин 208, 216
 Трихомонацид 537
 Тровентол 115, 116
 Тромбин 334–336, 344, 346, 348, 352

Тромбо АСС 340, 354
 Тропафен 143, 145
 Тропикамид 115, 116, 119, 120
 Трописетрон 373, 374
 Тубокуарин 124, 127
 Туринал 427
 Тусупрекс 246

У

Уабаин 263
 Убредид 108, 114
 Углекислота 244
 Уголь активированный 70, 71, 91, 92, 118, 119, 198, 312, 383, 552, 553
 Ультракаин 84, 88
 Ультралан 419
 Уназин 493
 Ундовит 447
 Ундецин 522
 Урегит 359, 364
 Урокиназа 352–354
 Уросульфан 505
 Уротропин 484
 Урсофалк 386

Ф

Фактор IX комплекс 352
 Фалипамил 289
 Фамотидин 376
 Фамцикловир 531
 Фансидар 535
 Фелодипин 286, 287, 290, 303

- Фельден 449
 Фемара 551
 Фемулен 431
 Феназепам 230, 231
 Фенамин 235, 239
 Фенигидин 293, 303
 Фенилин 350
 Фенилэфрин 122, 132, 142, 162, 308
 Фениндион 346, 350
 Фенитоин 40, 41, 48, 60, 72, 178, 180, 181, 183, 184, 202, 216, 267, 274, 275, 281, 437, 447, 468, 526, 539, 544
 Фенитоин-натрий 181, 183
 Фенкарол 475
 Фенобарбитал 41, 43, 72, 168, 173, 175–178, 183, 184, 234, 259, 447
 Феноболин 436
 Феноксибензамин 56, 143, 144, 298
 Феноксиметилпенициллин 491
 Фенол 484
 Фенолфталеин 386, 387, 391
 Фенотерол 134–136, 256, 257, 259, 261, 368, 369
 Фенофибрат 320, 321
 Фентанил 195, 199, 205, 212, 560
 Фентоламин 72, 143, 144, 153, 154, 155, 298
 Ферро-градумет 333
 Ферроплекс 328
 Феррум Лек 329, 333
 Фестал 380, 383
 Физиотенз 296
 Физостигмин 108, 110, 117
 Филграстим 332, 467
 Филлохинон 350, 439
 Финастерид 435
 Финоптин 278, 293
 Фитоменадион 350, 442, 447
 Флекаинид 275, 276
 Флероксацин 508
 Фликсоназе 254, 419
 Фликсотид 254, 261, 419
 Флоримицина сульфат 516
 Флувастатин 318, 319
 Флудрокортизон 423
 Флуконазол 524
 Флуметазон 419
 Флунизолид 253, 254, 419
 Флунитразепам 170, 175, 176, 167, 169
 Флюокортолон 419
 Флюоксетин 219, 221, 222, 227, 372
 Флюороурацил 547
 Флуоцинолон 419
 Флутамид 435, 550
 Флутиказон 253, 254, 259, 261, 419
 Флуфеназин 208, 211
 Флуфеназин-деканоат 208, 211
 Флуцинар 419
 Фозиноприл 300, 301
 Фолиевая кислота 78, 322, 327, 329, 330, 333, 444, 447, 504, 539, 547
 Фолликулостимулирующий гормон 11, 15, 396, 398
 Форадил 134, 257, 261
 Форан 160
 Формалин 484
 Формотерол 134, 257, 261
 Фортрал 195, 206
 Фоскарнет 532
 Фосфотиамин 443
 Фосфэстрол 550
 Фрагмин 348
 Фраксипарин 348
 Фталазол 505
 Фталилсульфатиазол 505
 Фтивазид 516
 Фторокорт 418
 Фторотан 160, 166
 Фторуглеродов эмульсии 558
 Фторурацил 547
 Фторфеназин 208
 Фурагин 510
 Фурадонин 510
 Фуразидин 510
 Фуразолидон 510
 Фурацилин 481, 510
 Фуросемид 24, 44, 174, 305, 314, 359, 360, 363, 435, 553

X

- Хальцион 167
 Хенофалк 386
 Хингамин 449
 Хинидин 41, 43, 58, 72, 79, 112, 120, 127, 269, 273, 274, 278, 280, 292, 370
 Хинин 536

- Хинодис 508
 Хиноксидин 511
 Хлодитан 423
 Хлоксил 544
 Хлоралгидрат 40, 41, 168, 174
 Хлорамбуцил 546
 Хлорамин Б 480
 Хлоргексидин 480
 Хлордиазепоксид 230, 231, 232
 Хлоропирамин 475—479
 Хлорофиллит 481
 Хлорохин 449
 Хлорпромазин 25, 61, 69, 175, 208—212, 215, 216, 566
 Хлорпропамид 411, 416
 Хлорпротиксен 208, 212, 215, 217
 Хлорталидон 305, 358, 359, 364
 Хлортрианизен 550
 Хлосоль 558
 Холекальциферол 439
 Холензим 382, 383, 391
 Холестид 319
 Холестирамин 314
 Холина хлорид 385
 Холосас 382—384
 Хонван 550
- Ц**
 Цветки арники 352
 Цветки бессмертника 382, 383
 Цветки ромашки 90, 414
- Целанид 263, 265, 270
 Целебрекс 449
 Целекоксиб 449
 Целестодерм В 418, 422
 Целестон 418
 Целиаза 352, 355
 Центрум 447
 Цепорин 514
 Церигель 481
 Цетиризин 475, 476
 Цефадроксил 494
 Цефазолин 494
 Цефаклор 495
 Цефалексин 495
 Цефалоридин 514
 Цефепим 496
 Цефиксим 494
 Цефоперазон 495
 Цефотаксим 495
 Цефпиром 496
 Цефтазидим 495
 Цефтриаксон 495, 514
 Цефуроксим 495
 Цефуроксим-аксетил 495
 Цианокобаламин 330, 333, 440, 444, 445
 Циквалон 382, 383
 Цикловен форте 426
 Циклодол 117, 187, 191
 Циклокапрон 354
 Циклометиазид 358, 364
 Циклопентиазид 358, 359, 364
 Циклосерин 516
 Циклоспорин 414
 Циклоферон 467
 Циклофосфамид 458, 546
 Циклофосфан 546
- Циметидин 15, 41, 43, 72, 183, 184, 314, 376, 389, 391, 414, 460, 468, 526, 539, 544
 Цинка сульфат 90, 480, 483, 569
 Цинкундан 522
 Циннаризин 58, 309, 310, 314
 Цинт 296, 307
 Ципробай 508
 Ципротерон 435, 438, 550
 Ципрофибрат 320, 321, 323
 Ципрофлоксацин 508
 Цисплатин 547
 Цитарабин 547
 Цитизин 105, 106, 242, 244, 247, 259
 Цитозар 547
 Цитотек 391
 Цитотект 468
 Цифран 508
- Э**
 Эднит 300
 Эдрофоний 108, 110
 Эзерин 108
 Экзосурф 250
 Эконазол 524
 Экотиопат 111
 Экселон 108
 Элдеприл 187, 191
 Элениум 230
 Элоком 419
 Эметина гидрохлорид 539
 Эминаза 353
 Эмульсан 558

- | | | |
|---|---|--|
| Эналаприл 41, 42, 300,
301, 307 | Эритромицин 498, 514 | 438, 430 |
| Энап 300, 307 | Эритропоэтин 330
331, 433, 440, 443 | Этионамид 516, 519 |
| Эндурацин 320, 445 | Эскузан 324, 326 | Этистерон 427, 428 |
| Энзистал 380, 383 | Эссенциале 385 | Этмозин 275, 281 |
| Эноксапарин-натрий 345,
348, 355 | Эстрадиол 425, 426 | Этомидат 160, 164, 165 |
| Эноксациин 508 | Эстриол 425, 426 | Этопозид 548 |
| Эноксор 508 | Эстрон 41, 425, 426 | Этосуксимид 180, 181, 183,
184 |
| Энпростил 378 | Эстулик 133, 296, 306 | Этран 160 |
| Энпростил 378 | Эсцин 426 | Эуноктин 167, 176 |
| Энтеродез 558 | Эсцин 326 | Эуфиллин 258, 259, 261,
362, 478 |
| Энфлуран 127, 160—162,
369 | Этаден 332 | Эфедрин 19, 41, 67, 72,
122, 130, 140, 141, 143,
223, 226, 258, 259, 308,
561 |
| Эpineфрин 41, 137, 141,
142, 215, 308, 478 | Этазол 505 | Эфокс лонг 285 |
| Эпопростенол 339, 341 | Этакридина лактат 485 | Эффералган 202 |
| Эпоэтин 330 | Этакриновая кислота 359,
360, 364, 457 | |
| Эптифибатид 339, 344 | Этамбутол 519 | Ю |
| Эргокальциферол 439 | Этамзилат 324, 325, 326 | Юмекс 187, 191 |
| Эргометрин 367, 370 | Этаперазин 208 | Юринекс 359, 364 |
| Эрготамин 313, 367 | Этацизин 275, 276, 281 | |
| Эринит 285 | Этилбискумацетат 349 | |
| | Этилморфин 245, 246 | |
| | Этинилэстрадиол 426, 437, | |