

ПРИДНЕСТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Т.Г. ШЕВЧЕНКО
Естественно-географический факультет
Кафедра химии и методики преподавания химии

ФАРМАКОЛОГИЯ

Курс лекций

Тирасполь, 2016

УДК 615(075.8)

ББК Р281я73

Ф24

Составители:

И.И. Магурян, ст. преп.

О.И. Новикова, спец. каф.

Рецензенты:

Т.В. Щука, канд. хим. наук, доц.

В.В. Люленова, канд. биол. наук, доц.

Фармакология: Курс лекций / Сост. И.И. Магурян, О.И. Новикова. – Тирасполь, 2016. – 108 с.

Курс лекций по фармакологии составлен в соответствии с рабочей программой спецкурса. Включает в себя основные понятия общей и частной фармакологии и взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека.

Предназначен для студентов V курса специальности «Фундаментальная и прикладная химия» Естественно-географического факультета (спецкурс специализации «Фармацевтическая химия»).

УДК 615(075.8)

ББК Р281я73

Рекомендовано Научно-методическим советом ПГУ им. Т.Г. Шевченко

© И.И. Магурян, О.И.Новикова, составление, 2016

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология – наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств.

Действие лекарственных средств на организм обозначают термином «фармакодинамика». Это понятие включает фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия, виды действия.

Влияние организма на лекарственные вещества относят к понятию «фармакокинетика», которое включает всасывание, распределение, депонирование, превращения и выведение лекарственных веществ из организма.

Фармакодинамику и фармакокинетику фармакологи изучают в опытах на животных, используя фармакологические, физиологические, биохимические и патофизиологические экспериментальные методы. Кроме того, о фармакодинамике и фармакокинетики лекарственных веществ судят, исследуя их свойства при применении в клинике. Такие данные относятся к области клинической фармакологии.

В фармакологических лабораториях ведется также работа по изысканию новых лекарственных средств. Основным их источником является химический синтез. Часть веществ извлекают из растительного и животного сырья, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. В последние годы появились рекомбинантные препараты (препараты эндогенных веществ, полученные методами генной инженерии), препараты моноклональных антител.

К новым лекарственным средствам предъявляют высокие требования (особенно к их безопасности). Каждый новый лекарственный препарат исследуют очень подробно; такие исследования доступны только крупным фармакологическим лабораториям.

Если при лабораторных исследованиях нового средства получают хорошие результаты, материалы исследования передают в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, по заключению которого Минздрав РФ дает разрешение для клиниче-

ских испытаний вещества. Только после успешных клинических испытаний принимают решение о промышленном производстве нового лекарственного препарата.

В настоящее время большое количество лекарств импортируется из других стран. Многие лекарственные препараты производятся одновременно рядом фирм, и каждая фирма дает препарату свое название. Поэтому один и тот же препарат может поступать в аптеки под разными названиями. В то же время для большинства лекарств существуют международные названия, которые обычно указываются на упаковке препарата после его фирменного названия. Так как запомнить все фирменные названия лекарственных препаратов невозможно, надо ориентироваться прежде всего на их международные названия.

В курсе фармакологии выделяют «Общую фармакологию», в которой рассматриваются общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики, а также «Частную фармакологию», содержащую сведения об отдельных группах лекарственных веществ и отдельных лекарственных препаратах. Фармакология тесно связана с фармацевтической химией – наукой о синтезе, строении и химических свойствах лекарственных веществ, фармакогнозией и фармацией в целом, токсикологией, с физиологией и патологией, с биохимией. Поэтому для углубленного понимания взаимосвязи строения и фармакологического действия основных групп лекарственных веществ курс «Фармакология» включен в перечень спецкурсов для студентов-химиков специализации «Фармацевтическая химия».

Освоение спецкурса «Фармакология» повышает качество подготовки выпускников по дисциплинам специализации.

ЛЕКЦИЯ 1

ФАРМАКОЛОГИЯ, ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ, РАЗДЕЛЫ

Фармакология – (греч. Pharmakon – лекарство) наука, изучающая взаимодействие лекарственных химических веществ биологического и небιологического происхождения с органами человека и животных.

Задачи: поиск, разработка и изучение новых лекарств для профилактики, лечения, диагностики различных заболеваний и патологических состояний.

Круг вопросов:

1. Классификация ЛС.
2. Фармакодинамика (механизм действия).
3. Фармакокинетика (пути поступления, распределения, биотрансформации и выведения лекарств из организма человека).
4. Показания и противопоказания
5. Побочные эффекты и осложнения.
6. Взаимодействие ЛС при их комбинированном введении.
7. Оказание помощи при отравлении ЛС.

Фармакология делится на общую и частную.

Общая фармакология изучает общие закономерности взаимодействия ЛС с организмом (фармакодинамика и фармакокинетика).

Частная фармакология изучает фармакологические свойства конкретных фармакологических групп и отдельных ЛС.

Разделы:

1. Педиатрическая фармакология (особенности действия лекарств на детский организм).
2. Перинатальная (действие на плод от 24 недель до родов и организм новорожденного в первые 4 недели).
3. Гериатрическая (особенности действия и применения ЛС у лиц пожилого и старческого возраста).

4. Фармакогенетика (роль генетических факторов в чувствительности организма к лекарствам).

5. Хронофармакология (зависимость фармакологических эффектов от суточных и сезонных ритмов).

6. Клиническая фармакология (действие лекарства на организм больного человека).

7. Лекарственная токсикология (изучает эффекты токсических, в том числе смертельных доз ЛС, и методы обезвреживания при отравлении ЛС).

Общая фармакология. Фармакодинамика

Фармакодинамика – раздел фармакологии о биологических эффектах лекарств, их механизме и локализации действия.

Фармакодинамика занимается изучением влияния, оказываемого лекарственными веществами на организм.

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

1. Путем взаимодействия препарата с рецептором (ЛС + R).
2. Путем действия ЛС на активность ферментов (ЛС + фермент).
3. Путем действия на свойства биомембран (ЛС + биомембрана).
4. Путем взаимодействия ЛС с ЛС либо с эндогенными веществами.

1. Взаимодействие препарата с рецепторами.

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

Агонист – это ЛС, которое вызывает какой-либо биологический (фармакологический) эффект.

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

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

Антагонизм бывает двух видов: конкурентный (прямой) и неконкурентный (непрямой). Конкурентный осуществляется путем конкуренции различных ЛС за место связывания на одном и том же рецепторе, что приводит к уменьшению эффектов одного ЛС другим. Неконкурентный – путем взаимодействия с различными рецепторами.

Синергизм – взаимное усиление фармакологического эффекта одного ЛС другим.

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

Потенцирование – общий эффект препаратов больше, чем арифметическая сумма.

2. Действие ЛС на активность ферментов.

Некоторые ЛС способны увеличивать или уменьшать активность ферментов, оказывая своё фармакотерапевтическое действие.

3. Взаимодействие с биомембранами.

Ряд ЛС способны изменять физико-химические свойства клеточных и субклеточных мембран, изменяя таким образом трансмембранный ток ионов (Ca^{2+} , Na^+ , K^+).

4. Взаимодействие ЛС с ЛС.

По принципу действия антидотов.

Виды действия лекарств

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

Нежелательное:

– побочное;

– аллергическое;

– токсическое.

Побочное действие – это реакции организма, возникающие одновременно с основным лечебным эффектом. Эти реакции не опасны для жизни, а иногда используются как основное действие.

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

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

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

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

Эмбриотоксическое действие – это токсическое действие ЛС на эмбрион.

Фетотоксическое действие – это токсическое действие на плод.

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

Канцерогенное действие – способность веществ вызывать образование злокачественных опухолей.

Местное – это проявление лечебно-профилактического эффекта в месте аппликации или нанесения ЛС.

Резорбтивное – проявление эффекта после всасывания препарата в системный кровоток.

Виды доз

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

Среднетерапевтическая – доза, которая вызывает оптимальный лечебный эффект.

Высшая терапевтическая – доза, которая вызывает наибольший эффект.

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

Токсическая – доза, при которой возникают симптомы отравления.

Смертельная – доза, которая вызывает смерть.

Разовая – pro dosi – доза на один прием.

Курсовая – доза на курс лечения.

Ударная – доза, назначаемая в начале лечения, которая превышает среднетерапевтическую в 2-3 раза и назначается с целью быстрого достижения концентрации лекарственного средства в крови.

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

Действие лекарств при их повторном введении

При повторном применении эффективность лекарственных средств может измениться как в сторону повышения, так и в сторону снижения, то есть возникают нежелательные эффекты.

Повышение фармакологического эффекта связано с его способностью к **кумуляции** (cumulatio) – это усиление действия лекарственных средств при их повторном введении.

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

Материальная кумуляция – увеличение лечебного эффекта за счет накопления в организме лекарственных средств (депонирование его в

жировой, костной, соединительной ткани). Препарат медленно выводится и стойко связывается в организме. При повторных назначениях может развиваться токсическое действие, в связи с этим препараты должны дозировать с учетом кумуляции – постепенно уменьшать их дозу или увеличивать интервал между приемами.

Функциональная кумуляция – увеличение лечебного эффекта и появление симптомов передозировки происходит быстрее, чем накопление в организме самого препарата. Функциональная кумуляция – накопление не вещества, а эффекта. При алкоголизме суммируются изменения функций ЦНС, что приводит к развитию белой горячки, хотя спирт в организме быстро окисляется и не задерживается.

Привыкание – это снижение фармакологической активности препарата при его постоянном введении (наркотические анальгетики, гипотензивные, нитраты, снотворные, слабительные). Может быть связано с уменьшением количества рецепторов, с потерей чувствительности этих рецепторов, с повышением метаболизма ЛС в печени, с уменьшением всасывания ЛС или с увеличением его выведения, встречается также природная толерантность, обусловленная генетическими наследственными факторами.

Перекрестное привыкание – это привыкание к препарату, сходному по химической структуре.

Лекарственная зависимость – развивается к препаратам, действующим на психику человека, которые применяются с целью улучшить настроение и достичь эйфории (первый этап) – психическая зависимость, а так же для устранения серьезных нарушений со стороны многих систем организма, которые при отмене препарата могут привести к смертельному исходу (второй этап) – физическая зависимость. Проявляется непреодолимым стремлением к приему препарата.

Классификация ЛС, вызывающих лекарственную зависимость:

– Тяжелая физическая и психическая лекарственная зависимость – наркотические анальгетики, барбитураты, мепробамат, ноксирон, циклодол, этанол.

– Тяжелая психическая и средняя физическая зависимость – транквилизаторы, психостимуляторы, анорексигенные средства, агонисты-антагонисты опиатных рецепторов.

– Психическая и физическая зависимость при длительном применении – кокаин, конопля, галлюциногены (диэтиламид лизергиновой кислоты, псилоцибин), кофеин, никотин.

ЛЕКЦИЯ 2

ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

Пути введения ЛС в организм.

От пути введения зависит:

1. Скорость и полнота доставки ЛС в очаг болезни.
2. Эффективность и безопасность (рациональное применение лекарств без осложнений фармакотерапией).

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

Достоинства:

1. Удобство.
2. Безопасность.
3. Проявление местного и резорбтивного эффекта.

К энтеральному пути относится:

1. Пероральный (per os) – через рот (внутрижелудочный; приём лекарств внутрь).

2. Сублингвальное (под язык).

3. Интрадуоденальное (в 12-ти перстную кишку (через зонд)).

4. Ректальный(per rectum).

II. Парентеральный путь введения – введение, минуя ЖКТ.

Достоинства:

1. Достижение точной дозировки.
2. Быстрое достижение эффекта.

К парентеральным путям относится:

1. Внутривенное введение.
2. Внутриагтеримальное введение.
3. Внутримышечное введение.

4. Подкожное введение.
5. Интратрахеальное введение.
6. Интравагинальное введение.
7. Внутрикостное введение.

Этапы фармакокинетики.

I. Всасывание (абсорбция) – процесс поступления лекарства из места его введения в системный кровоток при внутрисосудистом введении.

Скорость всасывания зависит от:

1. Лекарственной формы препарата.
2. От степени растворимости в жирах или в воде.
3. От дозы или концентрации.
4. От пути введения.
5. От интенсивности кровоснабжения органов и тканей.

Скорость всасывания при пероральном применении зависит от:

1. pH среды в различных отделах ЖКТ.
2. Характера и объёма содержимого желудка.
3. От микробной обсеменённости.
4. Активности пищевых ферментов.
5. Состояния моторики ЖКТ.
6. Интервала между приемом лекарства и пищей.

Процесс всасывания характеризуется следующими фармакокинетическими параметрами:

1. *Биодоступность* (f) – относительное количество препарата, которое поступает из места введения в кровь (%).

2. *Константа скорости всасывания* (K_{01}) – это параметр, который характеризует скорость поступления ЛС из места введения в кровь ($ч^{-1}$, мин $^{-1}$).

3. *Период полуабсорбции* ($t_{1/2\alpha}$) – время, необходимое для всасывания из места введения в кровь $1/2$ введенной дозы ($ч$, мин).

4. *Время достижения максимальной концентрации* (t_{max}) – это время, за которое достигается максимальная концентрация в крови ($ч$, мин).

Процессы всасывания у детей достигают состояния абсорбции лекарственного уровня взрослых лишь к трём годам жизни. До трех лет абсорбция лекарств снижена главным образом из-за недостатка обсемененности кишечника, а также из-за недостатка желчеобразования. У людей старше 55 лет также снижена всасывательная способность. Им нужно лекарства дозировать с учетом возрастных особенностей.

II. Биотранспорт – после всасывания лекарств в кровь они вступают в обратное взаимодействие с т.н. транспортными белками, к которым относятся белки сыворотки крови.

Подавляющее число лекарства (90%) вступает в обратимые взаимодействия с человеческим сывороточным альбумином. А также взаимодействует с глобулинами, липопротеидами, гликопротеидами. Концентрация связанной с белком фракции соответствует свободной, т.е.: $[C_{\text{связ}}] = [C_{\text{своб}}]$.

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

Связанная часть ЛС транспортным белком определяет:

1. Силу фармакологического действия лекарства.
2. Продолжительность его действия.

Места связывания белка являются общими для многих веществ.

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

1. K_{acc} (ЛС + белок) – характеризует степень сродства или силу обратимого взаимодействия препарата с белком сыворотки крови (моль⁻¹).

2. N – показатель, который свидетельствует о количестве мест фиксации на молекуле белка для молекулы конкретного препарата.

III. Распределение лекарств в организме.

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

На характер распределения лекарств в организме влияют следующие факторы:

1. Степень растворимости в липидах.
2. Интенсивность регионарного или местного кровоснабжения.
3. Степень сродства к транспортным белкам.
4. Состояние биологических барьеров (стенок капилляров, биомембран, гематоэнцефалических и плацентарных).

Основными местами распределения ЛС в организме являются:

1. Внеклеточная жидкость.
2. Внутриклеточная жидкость.
3. Жировая ткань.

Параметры: Объем распределения (Vd) – степень захвата ЛС тканями из крови (л, мл).

IV. Биотрансформация.

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

В биотрансформации принимают участие:

1. Печень
2. Почки
3. Легкие
4. Кожа
5. Плацента

Биотрансформация осуществляется в 2 фазы.

Реакции 1 фазы:

Гидроксилирование, окислительно-восстановительные реакции, дезаминирование, дезалкилирование и т.д. В процессе реакций этой фазы происходит изменение структуры молекулы препарата так, что он становится более гидрофильным. Это обеспечивает более легкую экскрецию из организма с мочой.

Реакции I фазы осуществляются с помощью ферментов эндоплазматического ретикулума (микросомальные или ферменты монооксигеназной системы, основным из которых является цитохром P450). Лекарства могут как усиливать, так и уменьшать активность этого фермента. ЛС, прошедшие I фазу, структурно подготовлены к реакциям II фазы.

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

V. Выведение (эксекреция).

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

1. Клубочковая фильтрация.
2. Канальцевая секреция.
3. Канальцевая реабсорбция.

Основные фармакокинетические параметры:

1. *Константа экскреции* (K_{ex}) — характеризует скорость выделения лекарства из организма с каким-либо экскретом ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$).

2. *Период полуэлиминации* ($t_{1/2}$) — это время исчезновения из организма лекарства путем биотрансформации и экскреции половины введенной или поступившей и всосавшейся дозы ($ч$, $мин.$).

3. *Константа элиминации* (K_{el}) — характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем экскреции и биотрансформации ($ч^{-1}$, $мин^{-1}$).

ЛЕКЦИЯ 3

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

1. ПОНЯТИЕ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВАХ, СРЕДСТВАХ, ПРЕПАРАТАХ И ФОРМАХ. РЕЦЕПТ

Одно и то же лекарственное средство может быть назначено в различных лекарственных формах. При изготовлении лекарственных форм в качестве наполнителя используют индифферентные формообразующие вещества.

- *Лекарственное вещество* – индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество, которое может использоваться в качестве лекарственного средства.

- *Лекарственное средство* – фармакологическое средство, которое включает одно или несколько лекарственных веществ и разрешено соответствующим органом данной страны для применения с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания. В России разрешение на использование нового лекарственного средства выдает Фармакопейный комитет.

- *Лекарственный препарат* – лекарственное средство в определенной лекарственной форме.

- *Лекарственное сырье* – части растений, органы животных, продукты минерального, бактериального, грибкового происхождения, из которых изготавливают лекарственные препараты. Лекарственное сырье также должно быть разрешено к применению Фармакопейным комитетом.

Препараты, изготавливаемые из лекарственного растительного сырья простой обработкой (высушивание, измельчение), называются *простыми* (например, порошок из листьев или курительный лекарственный сбор). *Галеновыми* называются препараты, получаемые при более сложной обработке лекарственного сырья для извлечения биологически активных компонентов и частичного освобождения от балластных веществ. К гале-

новым препаратам относят: настои, отвары, настойки, экстракты. Данные препараты содержат ряд примесей (белки, слизи, красящие вещества), которые ослабляют действие лекарственных веществ и препятствуют их парентеральному применению. *Новогаленовые* препараты практически не содержат балластных веществ, являются наиболее очищенными и могут применяться парентерально. Большинство используемых препаратов являются *индивидуальными*. Они состоят из биологически активных индивидуальных химических соединений, которые могут содержаться во многих растениях и (или) могут быть получены синтетическим путем.

Лекарственные средства – вещества или их смеси природного, синтетического или биотехнического происхождения, которые применяются для профилактики, диагностики и лечения заболеваний людей или для изменения состояния и функций организма.

К лекарственным средствам относятся субстанции; лекарственные препараты; гомеопатические средства; средства, которые применяются для диагностики возбудителей заболеваний, а также борьбы с возбудителями заболеваний или паразитами; лекарственные косметические средства и лекарственные добавки к пищевым продуктам.

По своему происхождению лекарственные средства делятся на две основные группы:

I. Природные сырьевые материалы растительного, животного и минерального происхождения, прошедшие первичную обработку (очистка от примесей, сушка, сортировка).

Относятся: лекарственное растительное сырье – валерьяновый корень, цветы ромашки, ягоды малины, камеди (абрикосовая камедь), бальзамы (терпентин); лекарственное сырье животного происхождения – железы внутренней секреции домашних животных.

II. Лекарственные вещества, полученные в результате переработки природных сырьевых материалов или целенаправленного синтеза. II группа делится на следующие группы:

1. Химические препараты. По своей природе это индивидуальные химические вещества, а по своему происхождению – продукты синтеза или очищенные природные вещества, которые являются лекарственными веществами – натрия хлорид, натрия сульфат, серебра нитрат, соляная и серная кислоты, натрия гидрокарбонат, калия перманганат, натрия тиосульфат и т.д.

2. Химико-фармацевтические препараты. По своей природе это также индивидуально химические вещества. Получаются в результате

органического синтеза, иногда весьма сложного. Входят: сульфаниламидные препараты (стрептоцид, норсульфазол), противотуберкулезные средства (фтивазид), снотворные и анестезирующие вещества, противомаларийные средства (бигумаль). К ХФП относятся также биологически активные вещества, выделенные в чистом виде из сырьевых материалов растительного и животного происхождения (алкалоиды и гликозиды). Отдельную группу представляют препараты радиоактивных изотопов, например препараты радиоактивного йода.

3. Препараты антибиотиков. Антибиотики являются продуктами жизнедеятельности различных микроорганизмов и получают в результате биологического синтеза при выращивании микроорганизмов на питательных специальных средах. Широко известны антибиотики микробного происхождения (пенициллин, стрептомицин, биомицин, грамицидин). Некоторые из антибиотиков получают синтетически (метициллин, оксациллин). Широким спектром антибактериального действия обладают антибиотики группы цефалоспоринов.

4. Витаминные препараты. Среди них имеются как химически индивидуальные синтетические вещества (аскорбиновая кислота, тиамин, никотиновая кислота, цианокобаламин и др.), так и сложные комплексы веществ (концентраты, экстракты, сиропы).

5. Органопрепараты. Получаются из органов, тканей и соков животного организма. Являются сложными комплексами веществ, содержащими в качестве биологически активных соединений гормональные вещества. Некоторые из них удалось выделить в чистом виде (например, адреналин). Ряд гормонов получают синтетически (половые гормоны). К органопрепаратам относятся также ферменты (пепсин).

6. Вакцины и сыворотки. Это иммунобиологические препараты, вырабатываемые институтами вакцин и сывороток, институтами эпидемиологии, микробиологии и гигиены, а также рядом СЭС.

7. Продукты первичной переработки лекарственного сырья. Относятся: эфирные масла, жиры и жирные масла, получаемые из частей растений и животных.

8. Галеновые препараты. К ним относятся препараты сложного химического состава, приготовляемые путем извлечения из природных лекарственных сырьевых материалов растительного и животного происхождения и содержащие БАВ с др. веществами. Это разные экстракты, настойки, настойки, некоторые сиропы, ароматные воды и т.д. Особую подгруппу составляют новогаленовые препараты, представля-

ющие собой извлечения (экстракты и настойки), но освобожденные от балластных веществ.

Лекарственные вещества (субстанции, действующие вещества, биологически активные вещества) – это вещества, которые могут изменять состояние и функции организма или имеют профилактическое, диагностическое или лечебное действие и используются для производства ЛС.

Лекарственное вещество – это содержание лекарственного средства и лекарственной формы, благодаря ему ЛС и ЛФ используются с лечебной целью. Однако одно и то же содержание может иметь разные формы, а в одинаковые формы можно вложить разное содержание. Например, анальгин (содержание) может быть в таких лекарственных формах как порошки, таблетки, раствор и др. Одна лекарственная форма может включать разные лекарственные вещества, например таблетки анальгина, стрептоцида, амидопирина, фталазола и др. Для того, чтобы получить лекарственную форму, лекарственному веществу придают форму лекарственного средства, т.е. материала, пригодного для изготовления ЛФ.

Лекарственная форма – это придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние (порошок, раствор, мазь, таблетки), при котором достигается необходимый лечебный эффект. Изготовление лекарственных средств обычно сопровождается приданием им определенных геометрических форм. Например, таблетки имеют форму дисков, пилюли шариков, свечи – конуса и т.д. Причем, геометрическая форма подбирается таким образом, чтобы обеспечить максимальное действие лекарственного средства и удобство применения.

Сами лекарственные средства большим для лечебных целей не назначаются, они являются лишь исходным материалом для изготовления лекарственных препаратов.

Лекарственный препарат – это лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы. Ранее под этим термином понимался широко известный термин «лекарство», но по согласованию с зарубежными странами принят единый термин «лекарственный препарат».

Лекарственный препарат – это готовый продукт (ГЛС), который используют с лечебной или профилактической целью, т.е. готовят лекарственные препараты из лекарственных средств, придавая им удобное состояние для применения (лекарственную форму), в которой достигается необходимый лечебный эффект.

Рецепт – это обращение врача к фармацевту об отпуске больному лекарств с указанием лекарственной формы, дозы и способа применения. Он является медицинским, юридическим и денежным документом в случае бесплатного или льготного отпуска лекарств.

Рецепт на наркотические и ядовитые средства действителен 5 дней; на спирт этиловый и нейролептики – 10 дней; на все другие – до 2 месяцев со дня выписки.

Дозировки лекарственных средств пишут с учетом возрастных особенностей. Высшие дозы – дозы для взрослых людей старше 25 лет. Старше 60 лет – 1/2 от взрослого возраста.

Существует таблица приблизительного расчета дозировок для детей относительно взрослой дозы:

- 1) до 6 месяцев $1/10 - 1/8$
- 2) 6 месяцев – 1 год $1/8 - 1/7$
- 3) 1 – 2 года $1/7 - 1/6$
- 4) 2 – 3 года $1/6 - 1/5$
- 5) 3 – 4 года $1/5 - 1/4$
- 6) 4 – 6 лет $1/4 - 1/3$
- 7) 6 – 8 лет $1/3 - 1/2$
- 8) 8 – 10 лет $1/2 - 3/4$
- 9) 10 – 14 лет $3/4 - 5/6$
- 10) 14 – 18 лет $5/6 - 1$

2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

А) Твердые ЛФ

К твердым лекарственным формам относятся таблетки, драже, порошки, капсулы, гранулы и др. **Таблетки** (*Tablette, Tab.*) получают методом прессования смеси лекарственного и вспомогательного вещества. Различают простые и сложные по составу.

Драже (*Dragee*) изготавливается путем наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на гранулы.

Порошки (*Pulveres, Pulv.*) предназначены для внутреннего, наружного или инъекционного (после растворения) применения.

Различают недозированные, простые и сложные по составу порошки, в том числе и присыпки, и дозированные, простые и сложные по составу порошки.

Масса дозированного порошка должна составлять 0,1–1,0.

При дозе меньше 0,1 г к составу добавляют индифферентные вещества, чаще всего сахар (*Saccharum*).

Капсулы (*Capsulae*) – желатиновые оболочки, в которые включены дозированные порошкообразные, гранулированные, пастообразные, полужидкие и жидкие лекарственные вещества.

Гранулы (*Granulae*) – твердая лекарственная форма в виде частиц размером 0,2–0,3 мм, предназначенная для приема внутрь.

В состав гранул входят как лекарственные, так и вспомогательные вещества.

Растворимые таблетки (*Solvellenaе*) растворяют в воде. Раствор применяют наружно (например, таблетки фурацилина) или внутрь (эффералган, аспирин растворимый).

Б) Жидкие лекарственные формы

К ним относятся растворы, галеновые и новогаленовые препараты, дисперсные системы и др.

Растворы (*Solutiones, Sol.*) получают методом растворения лекарственных веществ в растворителе.

Концентрацию в сокращенном варианте выражают в процентах или в виде соотношения массы и объема. Различают водные и спиртовые растворы.

Галеновые препараты – это извлечения из растительного сырья, полученные с помощью нагревания или растворения соответствующих экстрактов. В качестве растворителя используют воду или спирт.

Настои (*Infusa, Inf.*) и **отвары** (*Decocta, Dec.*) являются водными извлечениями из сухих частей лекарственных растений.

Настойки (*Tincturae, T-rae*) и **экстракты** (*Extracta, Extr.*) – спиртовые (спиртоводные или спиртоэфирные) вытяжки из лекарственного сырья без нагревания.

Экстракты (*Extractum, Extr.*) – концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья или сырья животного происхождения, представляющее собой подвижные, вязкие жидкости или сухие массы.

Новогаленовые препараты получают в результате специальной обработки с высокой степенью очистки лекарственных препаратов (*Adonisidum*). Новогаленовые химические препараты представляют собой разные извлечения из сырья растительного происхождения, которые являются биологически стандартизированными и максимально освобождёнными от балластных веществ. В процессе их производства

действующие вещества стремятся сохранить в том виде, в каком они ранее находились в растительном сырье. В связи с этим, к воздействию сильных химических реагентов и высоких температур не прибегают. Практически все препараты из данной группы готовятся из лекарственных растений, имеющих в своём составе сердечные гликозиды. К примеру: адонизид получают из травы серногорки; лантозид – из листьев наперстянки шерстистой; гитоксин, кордигит и дигитоксин – из листьев наперстянки пурпурной; дигилен – из листьев наперстянки ржавой; коргликон – из травы майского ландыша; эротал – из спорыньи т.п. Все новогаленовые химические препараты производятся на химико-фармацевтических заводах. Выпускаются они в ампулах объёмом 1,0 мл и во флаконах (в основном по 15,0 мл). Многие из них могут назначаться не только парентерально, но и внутрь. Именно в этом и заключается их главное отличие от галеновых препаратов.

Дисперсные системы – системы, где дисперсионной средой является жидкость (вода, масло, газ и др.), а дисперсной фазой – нерастворимые мелкие частицы. Это суспензии, аэрозоли, микстуры.

К жидким лекарственным формам относятся также аппликации, бальзамы, коллодии, кремы, лимонады, сиропы.

Аппликации (*Applicationes*) – жидкие или мазеподобные препараты, применяемые для нанесения на кожу с лечебной целью.

Бальзамы (*Balsama*) – жидкости, получаемые из растений и обладающие ароматическим запахом, антисептическими и дезодорирующими свойствами. **Коллодии** (*Collodia*) – растворы нитроцеллюлозы в спирте с эфиром (1 : 6), содержащие лекарственные вещества. Применяются наружно.

Кремы (*Cremores*) – полужидкие препараты, содержащие лекарственные средства, масла, жиры и другие вещества, но менее вязкие, чем мази.

В) Лекарственные формы для инъекций

Лекарственные формы для инъекций включают стерильные водные и масляные растворы. Различаются простые и сложные по составу.

Г) Мягкие ЛФ

К мягким лекарственным формам относятся мази, пасты, линименты, свечи, пластыри. В качестве формообразующих основ используют жиры и жироподобные вещества, получаемые из нефти, синтетические полимеры.

Основы животного происхождения – это свиной жир, ланолин, спермацет, желтый воск, растительные масла, а вещества из нефти – вазелин, вазелиновое масло, нефть (нафталанская) рафинированная и продукты из синтетических веществ (полиэтиленгликоли или полиэтиленоксид).

Мази (*Unguenta, Ung.*) – мягкая лекарственная форма вязкой консистенции, применяемая для наружного применения и содержащая менее 25% сухих (порошковых) веществ.

Пасты (*Pastae, Past.*) содержат не менее 25% сухих веществ.

Линименты (*Linimnta, Lin.*) – жидкие мази, в которых растворенные вещества равномерно распределены в жидкой мазевой основе. Перед употреблением его взбалтывают.

Свечи (суппозитории, *Suppositoria, Supp.*) – лекарственная форма твердая при комнатной температуре, но расплавляющаяся при температуре тела. По способу изготовления бывают аптечными и заводскими; по способу применения – ректальными и вагинальными.

ЛЕКЦИЯ 4

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Лекарственные вещества, действующие на ЦНС, представлены следующими группами:

- средства для наркоза;
- спирт этиловый;
- снотворные средства;
- противоэпилептические средства;
- противопаркинсонические средства;
- анальгетики;
- психотропные средства (нейролептики, антидепрессанты, соли лития, седативные средства, психостимуляторы).

1. СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА – ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Средства для наркоза в терапевтических дозах вызывают обратимое угнетение спинномозговых рефлексов, утрату сознания, всех видов чувствительности, снижение тонуса скелетной мускулатуры с сохранением деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров. Основа действия наркотических средств – процессы, приводящие к нарушению межнейронной синаптической передачи.

Средства для наркоза в зависимости от их физико-химических свойств и способов применения делят на ингаляционные и неингаляционные.

К **ингаляционным средствам** относят летучие жидкости и газообразные вещества.

Неингаляционный наркоз наступает при введении наркотических веществ внутривенным путем, реже – внутримышечным и ректальным.

Неингаляционные средства по продолжительности действия подразделяются на средства короткого действия (пропанид, кетамин); средней продолжительности действия (тиопентал-натрий, предион); длительного действия (натрия оксибутират).

Основной наркоз может быть однокомпонентным или многокомпонентным. Существует четыре способа использования ингаляционных средств для наркоза:

- 1) открытый способ с помощью маски Эсмарха;
- 2) полуоткрытый метод, сходный с открытым, но при нем не происходит смешивания с парами воздуха, наблюдается образование небольших количеств CO_2 ;
- 3) полузакрытый метод. Наркотическая смесь, поступает в резервуар дозами по мере ее вдыхания и характеризуется накоплением в резервуаре CO_2 и повторным его вдыханием;
- 4) закрытый способ, требующий применения сложной аппаратуры, так как используется химическое вещество для нейтрализации CO_2 , присутствующего во вдыхаемом воздухе.

2. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*, диэтиловый эфир).

Применение: для хирургического вмешательства, для длительного обезболивания. В настоящее время используется крайне редко.

Фторотан *Phthorothanum* (*Halothanum*, *Narcotan*).

Мощное наркотическое средство применяется при хирургических вмешательствах, диагностических исследованиях, в стоматологии.

Способ применения: в смеси с кислородом с помощью наркозных аппаратов (для вводного наркоза 3–4 об.% во вдыхаемой смеси, для поддержания хирургической стадии – 0,5–1,5 об.%).

Побочные действия: гипотермия, гипотония, брадикардия, фибрилляция желудочков, тошнота, рвота, головная боль.

Противопоказания: феохромоцитома, выраженный гипертиреоз, нарушения функции печени, гипотония, нарушения ритма сердца, I триместр беременности, применение во время родов.

Форма выпуска: во флаконах по 50 мл.

Азота закись (*Nitrogenium oxydulatum*).

Глубокого наркоза не вызывает.

Применение: обезболивание родов. Малые хирургические вмешательства.

Способ применения: вдыхание азота закиси производится с помощью маски или интубации в смеси с кислородом (азота закиси 70–50% и кислорода соответственно 30–50%).

Побочные действия: незначительное отрицательное воздействие на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, печень, почки. Редко – тошнота и рвота.

Противопоказания: заболевания нервной системы, хронический алкоголизм, острое алкогольное опьянение.

Форма выпуска: металлические баллоны емкостью 1,0 л под давлением 50 атм. Хранение при комнатной температуре, вдали от огня.

3. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Тиопентал-натрий (*Thiopentalum-natrium*).

Оказывает снотворное, а в больших дозах наркотическое действие. Применяют для вводного наркоза, при эндоскопических исследованиях, небольших по объему хирургических процедурах.

Способ применения: вводится внутривенно в виде 2–2,5%-ного раствора (детям, ослабленным больным – 1%-ный раствор).

Побочные действия: ларингоспазм, гипотония, угнетение дыхания и сердечной деятельности.

Противопоказания: заболевания печени и почек, бронхиальная астма, гипотония, лихорадочные состояния, воспалительные заболевания носоглотки.

Форма выпуска: во флаконах по 1 г, в упаковке № 10.

Калипсол (*Calypsol*).

Обладает быстрым, резко выраженным, но не продолжительным действием.

Применение: вводный и базисный наркоз при кратковременных хирургических вмешательствах, инструментальных исследованиях.

Способ применения: вводят внутривенно, внутримышечно в индивидуальных дозах.

Побочные действия: повышение АД, учащение пульса, нарушение дыхания, галлюцинации, психомоторное возбуждение, нарушение сознания.

Противопоказания: эклампсия, артериальная гипертония, нарушение мозгового кровообращения.

Форма выпуска: 5%-ный раствор по 10 мл во флаконах.

Бриетал (Brietal).

Для внутривенного наркоза ультракороткого действия.

Применение: вводный наркоз, наркоз при кратковременных хирургических вмешательствах, в диагностических целях.

Способ применения: для внутривенного струйного введения применяют 1%-ный раствор препарата; для капельной инъекции – 0,2%-ный раствор. Средняя доза для взрослых – 1–1,5 мг/кг.

Побочные действия: гипотония, тахикардия, кашель, ларингоспазм, головная боль, возбуждение, тошнота и рвота, аллергические реакции.

Противопоказания: тяжелые поражения печени, повышенная чувствительность к барбитуратам.

Форма выпуска: во флаконах по 100 мг и 500 мг сухого вещества для внутривенного введения.

Сомбревин (Sombrevin).

Анестетик очень короткого действия.

Применение: кратковременный и вводный наркоз.

Способ применения: вводится внутривенно (быстро) 5%-ный раствор (5–10 мг/кг); истощенным больным пожилого возраста и детям – 2,5%-ный раствор. Хирургическая стадия наркоза продолжается 5–7 мин с последующим быстрым пробуждением.

Побочные действия: гиперемия и болезненность по ходу вены на месте инъекции, иногда тошнота и рвота.

Противопоказания: шок, гемолитическая желтуха, тяжелое нарушение функции почек, печени, тяжелые заболевания сердца, артериальная гипертония.

Форма выпуска: ампулы по 10 мл 5%-ного раствора № 5.

Список Б.

Диприван (*Diprivan*), *Propofol*.

Обладает коротким действием, вызывает быстрое наступление медикаментозного сна в течение примерно 30 с.

Применение: вводная анестезия, поддержание анестезии, обеспечение седативного эффекта у больных, которым проводят искусственную вентиляцию легких.

Способ применения: для вводной анестезии – по 4 мл (40 мг) каждые 10 с до появления клинических признаков наркоза. Поддержание адекватной анестезии обеспечивается со скоростью введения в пределах 4–12 мг/кг в час. Детям вводят препарат со скоростью 9–15 мг/кг в час.

Побочные действия: гипотензия, в период выхода из наркоза – тошнота, рвота, головная боль, бронхоспазм, мышечные подергивания.

Противопоказания: аллергическая реакция на диприван в анамнезе.

Форма выпуска: водная изотоническая эмульсия типа «масло в воде» для внутривенно введения, белого цвета по 10 мг в 1 мл действующего вещества.

ЛЕКЦИЯ 5

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

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

Механизмы генерации и подавления боли в организме:

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

- вещество P;
- соматостатин;
- холецистокинин.

Путь следования болевого импульса:

1. Ноцицептор (б R) → 2. Афферентное нервное волокно → 3. Задние рога спинного мозга (вставочные нейроны) → 4. Продолговатый мозг → 5. Средний мозг → 6. Ретикулярная формация → 7. Гипоталамус → 8. Таламус → 9. Лимбическая система → 10. Кора головного мозга.



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

Классификация наркотических анальгетиков.

1. Агонисты:
 - опий
 - морфин

- промедол
- фентанил
- омнопон
- кодеин
- метадон

2. Агонисты – антагонисты (частичные агонисты):

- пентазоцин
- налорфин

3. Антагонисты:

- налоксон

Фармакодинамика (на примере морфина)

I. Эффекты со стороны ЦНС.

1. Анальгезия.
2. Седативный (успокаивающий) эффект.
3. Угнетение дыхания.
4. Снижение температуры тела.
5. Противорвотный (рвотный) эффект.
6. Противокашлевой.
7. Эйфория, дисфория.
8. Снижение агрессивности.
9. Анксиолитический эффект.
10. Повышение внутричерепного давления.
11. Снижение полового влечения.
12. Привыкание.
13. Угнетение центра голода.
14. Гиперпроявления коленного, локтевого рефлексов.

II. Эффекты со стороны ЖКТ.

1. Повышение тонуса сфинктеров (Одди, желчных протоков, мочевого пузыря).
2. Повышение тонуса полых органов.
3. Угнетение желчевыделения.
4. Снижение секреции поджелудочной железы.
5. Снижение аппетита.

III. Эффекты со стороны других органов и систем.

1. Тахикардия, переходящая в брадикардию.
2. Миоз.
3. Гипергликемия.

Фармакокинетика морфина.

При всех путях поступления в организм наркотические анальгетики хорошо всасываются в кровь и быстро проникают в мозг, через плаценту, в грудное молоко. Биодоступность при пероральном введении – 60%, при внутримышечном и подкожном введении – 100%. Период полувыведения – 3-5ч. C_{\max} при внутримышечном и подкожном введении через 20 мин. В процессе биотрансформации 35% препарата обратимо взаимодействует с сывороточными альбуминами. В I фазе биотрансформации наркотические анальгетики подвергаются диметилированию и диацетилированию. Во II фазе образуются парные соединения с глюкуроновой кислотой. Экскреция – 75% с мочой, 10% с желчью.

Показания к применению:

1. Предупреждение болевого шока при:
 - а) инфаркте миокарда;
 - б) остром панкреатите;
 - в) перитоните;
 - г) ожогах, механических травмах.
2. Для премедикации, в предоперационном периоде.
3. Для обезболивания в послеоперационном периоде (при неэффективности ненаркотических анальгетиков).
4. Купирование боли у онкологических больных.
5. Приступы почечной и печеночной колики.
6. Для обезболивания родов.
7. Для проведения нейролептаналгезии (разновидность общего обезболивания с сохранением сознания).
8. Транквилоаналгезия.

Противопоказания:

1. Детям до трех лет и людям пожилого возраста (по причине угнетения дыхания).
2. Черепно-мозговые травмы (за счет угнетения дыхания и повышения внутричерепного давления)
3. При "остром" животе.

Побочные эффекты:

1. Тошнота, рвота.
2. Брадикардия.
3. Головокружение.

Клиника острого отравления наркотическими анальгетиками:

1. Эйфория.

2. Беспокойство.
3. Сухость во рту.
4. Ощущение жара.
5. Головокружение, головная боль.
6. Сонливость.
7. Позывы к мочеиспусканию.
8. Коматозное состояние.
9. Миоз, сменяющийся мидриазом.
10. Редкое (до пяти дыхательных движений в минуту), поверхностное дыхание.
11. АД снижено.

Оказание помощи.

1. Устранение дыхательных расстройств с помощью аппарата ИВЛ с интубацией трахеи.
2. Введение антидотов (налорфин, налоксон).
3. Промывание желудка.

ЛЕКЦИЯ 6

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Ненаркотические анальгетики одновременно оказывают обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. В отличие от наркотических анальгетиков не вызывают наркоманий.

Требования, предъявляемые к ненаркотическим анальгетикам:

1. Значительная сила анальгетического действия.
2. Малый латентный период.
3. Большая широта терапевтического действия.
4. Большая продолжительность анальгетического действия.
5. Высокая эффективность при различных путях введения.
6. Не должны вызывать привыкание и пристрастие.
7. Не должны влиять на психическое состояние больного и ЖКТ.

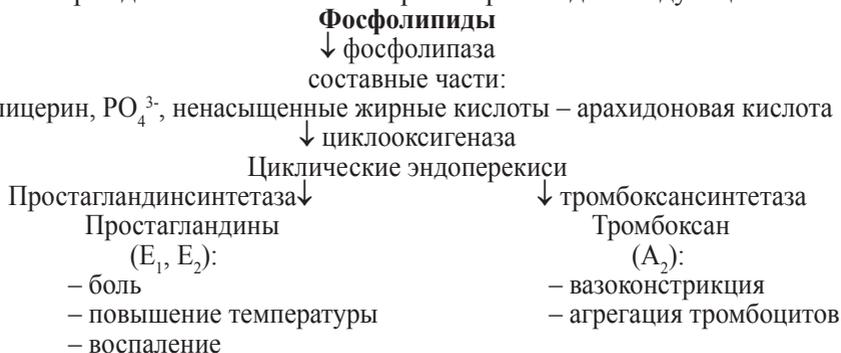
Классификация:

1. Производные пиразолона:
 - анальгин
 - бутадион
 - трибузон
 - реопирин (пирабутол)
2. Производные пара-аминофенола:
 - фенацетин
 - парацетамол
3. Производные салициловой кислоты:
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин)
 - ацелизин
 - натрия салицилат
 - салициламид
 - метилсалицилат
 - месалазин
4. Производные пропионовой кислоты:
 - ибупрофен
 - фенпрофен
 - кетопрофен

- напроксен (напроксин)
- 5. Производные оксикама:
 - пироксикам
- 6. Коксибы:
 - целекоксиб (целебрекс)

Механизм действия:

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



Простагландины, тромбоксан – *эйкозаноиды* – вещества, которые образуются при повреждении клеточной стенки.

Путем введения ненаркотических анальгетиков, которые обладают неспецифическим ингибированием фермента циклооксигеназы, можно снизить количества простагландинов и тромбоксана. В результате ингибирования циклооксигеназы уменьшается чувствительность ноцицепторов к раздражению, т.е. порог чувствительности рецепторов к болевым стимулам увеличивается.

Во время воспаления под действием ненаркотических анальгетиков снижается отек и инфильтрация тканей, как следствие уменьшается давление на ноцицепторы, что в конечном итоге реализуется анальгезирующим и антиэкзудативным или противоотечным действием. Ненаркотические анальгетики снижают пирогенное влияние простагландина E_1 на центр теплопродукции в гипоталамусе – это приводит к расширению сосудов и увеличению теплоотдачи, т.е. снижению температуры тела.

Показания к применению.

- I. 1. Невралгии.

2. Миалгии.
3. Артралгии простудного и травматического характера.
- II. 1. Травмы.
2. Ушибы.
3. Разрывы и растяжение связок.
4. Трещины костей.
- III. 1. Головная боль.
2. Зубная боль (воспалительного и простудного характера).
- IV. Спазмы (но не колики).
1. Мочевыводящих путей.
2. Желчевыводящих путей.
- V. Послеоперационные боли.

Противопоказания:

1. Снижение свертываемости крови (в т.ч. геморрагии).
2. Обострение язвенной болезни желудка и 12 – ти перстной кишки, гастриты.
3. Легочные, носовые, желудочные, маточные кровотечения.
4. Бронхиальная астма (в период приступов).

Для производных пиразолона:

1. Болезни крови.
2. Беременность (особенно первый триместр).
3. Индивидуальная непереносимость.

Побочные эффекты:

I. Со стороны ЖКТ.

Гастропатия:

1. Тошнота;
2. Тяжесть и боль в эпигастрии;
3. Снижение аппетита;
4. Рвота;
5. Понос;
6. Гастрит;
7. Ульцерогенное действие.

II. Со стороны ЦНС.

1. Шум и звон в ушах.
2. Головокружение.
3. Галлюцинации.
4. Спутанность сознания.
5. Снижение внимания, депрессии.

III. Со стороны почек и печени.

1. Нефротоксичность.

2. Гепатотоксичность.

IV. Кровь.

1. Тромбоцитопения.

2. Агранулоцитоз.

3. Нейтропения.

4. Снижение свертываемости крови.

V. Кожа.

1. Сыпи.

2. Васкулиты.

VI. Иммунная система.

1. Снижение устойчивости организма к внешним воздействиям и заболеваниям.

2. Аллергические реакции.

Клиническая картина отравления салицилатами:

1. Нарушение сна.

2. Повышенная утомляемость.

3. Вялость.

1. Сонливость

2. Головокружение.

3. Шум и звон в ушах.

4. Повышенная потливость.

5. Снижение слуха.

6. Жажда.

7. Рвота.

8. Понос

9. Гипервентиляция (частое, шумное, глубокое дыхание).

Оказание помощи:

1. Отмена препарата.

2. Промывание желудка.

3. Назначение энтеросорбентов.

4. Назначение солевых слабительных.

5. Коррекция кислотно-основного равновесия.

Особенности назначения парацетамола детям.

1. Ненаркотические анальгетики и парацетамол в частности назначаются детям лишь в исключительных случаях.

2. Введение ректальное.

3. Доза 30-70 мг на кг массы тела в сутки (4-6 приемов).

4. Применение не более 3 дней.

ЛЕКЦИЯ 7

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВО- ПАРКИНСОНОВЫЕ СРЕДСТВА

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

Формы эпилепсии.

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

2. Petit mal – малые судорожные приступы. Сознание утрачивается кратковременно, отмечаются судорожные реакции отдельных групп мышц.

3. Миоклонус-эпилепсия – наблюдается подергивание мышц лица, иногда без потери сознания.

4. Психомоторные эквиваленты – приступы расстройства интеллекта. Характеризуются немотивированными и неосознанными поступками, автоматизмами.

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

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

Классификация противоэпилептических средств.

1. Препараты, применяемые для предупреждения Grand mal:

а) 1-го ряда:

- натрия вальпроат;
- дифенин.

б) 2-го ряда:

- фенобарбитал;
- карбамазепин.

2. Препараты, применяемые для предупреждения Petit mal:

а) 1-го ряда:

- этосуксемид.

б) 2-го ряда:

- натрия вальпроат;
- клоназепам.

3. Препараты, применяемые для предупреждения миоклонус-эпилепсии:

а) 1-го ряда:

- натрия вальпроат.

б) 2-го ряда:

- клоназепам.

4. Препараты, применяемые для предупреждения психомоторных эквивалентов:

а) 1-го ряда:

- карбамазепин.

б) 2-го ряда:

- дифенин;
- фенобарбитал.

5. Препараты, применяемые для предупреждения эпилептического статуса:

а) 1-го ряда:

- диазепам.

б) 2-го ряда:

- дифенин;
- фенобарбитал;
- клоназепам.

Требования, предъявляемые к противоэпилептическим средствам:

1. Высокая активность.
2. Большая продолжительность действия.
3. Хорошая всасываемость из ЖКТ.
4. Эффективность при различных формах эпилепсии.
5. Малое количество побочных явлений.

6. Не должны вызывать кумуляции, привыкания, лекарственной зависимости.

Механизм действия:

1. Угнетение процесса возбуждения нейронов.

2. Усиление тормозных влияний (повышение ГАМК-ергической передачи).

Фенobarбитал.

Действие:

1. Седативное.

2. Снотворное.

3. Противосудорожное.

Механизм действия:

1. Снижение проведения возбуждения в синапсах различных структур мозга.

2. В ЦНС в последнее время были выделены барбитуратные рецепторы, которые входят в комплекс с ГАМК-рецепторами и усиливают чувствительность этих рецепторов к ГАМК.

Дифенин.

Механизм действия: Снижение иррадиации эпилептических разрядов на мозговые центры через эфферентные нейроны на мышечную систему, за счет снижения процессов энергообеспечения эпилептического разряда (угнетает НАД – дегидрогеназную активность в митохондриях).

Отличия от фенobarбитала:

1. Практически не изменяет нормальных функций мозга.

2. Применяется для лечения симптоматической эпилепсии.

Карбамазепин.

Механизм действия:

1. Снижает количество ц-АМФ в эпилептическом очаге (снижает энергетические процессы).

2. Снижает активность Na–K-зависимой АТФ-азы.

3. Нормализует обмен медиаторов ЦНС (уравновешивает адренергические и катехолинергические процессы).

Особенность действия:

1. Улучшает настроение (устраняет чувство страха).

2. Не затрагивает личностных качеств.

Натрия вальпроат.

Механизм действия: Блокирует фермент ГАМК –дезаминазу, который разрушает ГАМК. Это приводит к увеличению количества

ГАМК, что в свою очередь угнетает активность чрезмерного возбуждения ЦНС.

Особенность действия:

1. Повышает настроение.
2. Не оказывает гипнотического эффекта.

Побочные эффекты.

1. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии).
2. Привыкание (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина).
3. Токсическое действие на кровь: эозинофилия и нейтропения (наиболее выражено у этосуксемида).
4. Гипнотическое действие: снотворный и седативный эффект (наиболее выражено у фенобарбитала и дифенина).
5. Гепатотоксичность (натрия вальпроат).
6. Аллергические реакции.

Принципы купирования эпилептического статуса.

1. Внутривенная анестезия гексеналом или тиопенталом натрия.
2. При необходимости интубация трахеи с ИВЛ.
3. В случае неудачи погружение больного в ингаляционный наркоз.
4. Применение диазепама.

Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона была описана в XVIII в. Этиология не изучена до сих пор.

Характеризуется:

Минус-симптомами:

1. Мышечная скованность.
2. Бедность движений.
3. Нарушение моторной функции организма.
4. Трудность сделать первый шаг.

Плюс – симптомами:

1. Тремор.
2. Кивательные движения головой.
3. Непроизвольные мышечные подергивания.

В основе заболевания лежит склероз мозговых артерий с нарушением механизма ауторегуляции функций экстрапирамидной системы.

Дофамин – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге людей и животных. Дофамин играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима

при процессах переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на другой. Таким образом, недостаточность дофаминергической передачи приводит к повышенной инертности больного, которая клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами болезней с дофаминергической недостаточностью – в частности, болезни Паркинсона.

Классификация противопаркинсонических средств.

I. Средства, оказывающие ДОФА-ергическое влияние.

1. Предшественники ДОФА:

– леводопа.

2. Средства, которые усиливают влияние ДОФА в синаптической щели:

– мидантан.

3. Средства, стимулирующие ДОФА-рецепторы.

– бромокриптин

II. Средства, угнетающие холинергическое влияние:

– циклодол

Леводопа.

Механизм действия: проникая через гематоэнцефалический барьер, включается в синтез ДОФА и нормализует соотношение медиаторов в стрио-паллидарной системе.

Побочные эффекты:

1. Снижение аппетита.

2. Усиление тонуса ЦНС.

3. Повышение тремора.

4. Тахикардия, сердечная аритмия, повышение АД.

Мидантан.

Механизм действия:

1. Увеличивает чувствительность ДОФА-рецепторов к ДОФА.

2. Увеличивает экскрецию медиатора в синаптическую щель.

Циклодол.

Механизм действия: блокирует центральные М-холинорецепторы.

Побочные эффекты:

1. Сухость во рту.

2. Тахикардия.

3. Нарушение аккомодации.

4. Повышение внутриглазного давления.

5. Задержка мочеиспускания.

ЛЕКЦИЯ 8

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. НЕЙРОЛЕПТИКИ. СОЛИ ЛИТИЯ

Психотропные средства – это препараты, которые изменяют (нормализуют) психическую и эмоциональную деятельность человека.

Клинические проявления психических заболеваний:

Бред – нарушение мышления, умозаключений и рассуждений человека, которое не корригируется путем переубеждений.

Галлюцинации – мнимое восприятие несуществующих в реальности звуков, запахов, предметов (слуховые, обонятельные, зрительные).

Амнезия – частичная или полная потеря памяти.

Психомоторное возбуждение – чрезмерная неконтролируемая двигательная и речевая активность.

В патогенезе психических заболеваний лежит дисбаланс нейромедиаторов головного мозга: ДОФА, норадреналина, адреналина, ацетилхолина, гистамина, ГАМК, АТФ, простагландинов, нейропептидов.

Точками приложения ЛС являются:

- ретикулярная формация;
- лимбическая система;
- гипоталамус.

При психомоторном возбуждении повышается содержание норадреналина. Бред и галлюцинации обусловлены повышением содержания ДОФА. Астенодепрессивные состояния – снижением ДОФА, норадреналина, адреналина, серотонина. Агрессивность, бред и галлюцинации – повышением содержания адреналина и снижением содержания серотонина. Гиперсексуальное поведение обусловлено снижением содержания ДОФА и серотонина.

Классификация психотропных средств.

I. Угнетающие нервную систему (депремирующие):

- 1) нейролептики;
- 2) соли лития;
- 3) транквилизаторы;
- 4) седативные средства.

II. Возбуждающие нервную систему:

- 1) антидепрессанты;
- 2) психостимуляторы;
- 3) ноотропные средства;
- 4) адаптогены;
- 5) актопротекторы;
- 6) галлюциногены.

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

Классификация нейролептиков.

1. Производные фенотиазина:
 - аминазин
 - трифтазин
 - фторфеназин
 - этаперазин
2. Производные бутирофенона:
 - галоперидол
 - дроперидол
3. Производные тиоксантена:
 - хлорпротиксен
4. Производные дибензодиазепина
 - клозапин (азалептол)

Механизм действия нейролептиков:

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

Фармакодинамика нейролептиков.

1. Психоседативный эффект (заторможенность, вялость, сонливость, апатия), снижается двигательная активность, возникает коллаптоидное состояние.

2. Антипсихотическое действие (устранение бреда и галлюцинаций; экстрапирамидные нарушения по типу паркинсонизма, повышается мышечный тонус).

3. Противорвотный эффект (проявляется ДОФА-блокирующим действием на клетки триггер-зоны рвотного центра).

4. Противоикотный эффект (устранение тошноты).

5. Противосудорожный эффект, в том числе способность потенцировать действие других противосудорожных средств. Однако при передозировке нейролептиков могут возникать тремор и судороги.

6. Потенцирование действия средств для наркоза, миорелаксантов, снотворных средств, наркотических анальгетиков, транквилизаторов и антигистаминных препаратов, за счет угнетения биотрансформации этих групп.

7. Гипотензивный эффект (за счет α – адреноблокирующего действия).

8. Спазмолитический эффект, в том числе способность угнетать секрецию слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез (за счет М-холиноблокирующего действия).

9. Противоаллергический эффект (за счет блокады H_1 – гистаминовых рецепторов).

10. Гипотермическое действие (за счет угнетения центра теплорегуляции).

Показания к применению нейролептиков.

1. Все виды шизофрений.

2. Маниакально-депрессивный психоз (МДП) в стадию маний.

3. Эпилепсия.

4. Нейролептанальгезия.

5. Купирование агрессивности, бреда, галлюцинаций.

6. Психомоторные возбуждения (в том числе при черепно-мозговых травмах и инфекциях).

7. Синдром абстиненции.

8. Тошнота, рвота.

Побочные явления.

1. Экстрапирамидные нарушения по типу паркинсонизма (встречаются у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин).

2. Снижение артериального давления, вплоть до коллапса.

3. Атропиноподобные эффекты: сухость во рту, мидриаз, повышение внутриглазного давления, снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря.

4. Эндокринные нарушения:

- у женщин: гинекомастия, галактирия, аменорея;
- у мужчин: снижение семяизвержения, импотенция.

5. Гепатотоксичность, которая проявляется, как правило, в виде желтух.

6. Акатазия (появление у больных неумемного желания к движению).

7. Пигментация кожи.

Соли лития – используются для предупреждения и устранения маний (mania – безумие). Мании характеризуются эйфорией, дурашливостью, бредовыми идеями, речевым и двигательным возбуждением, легкомысленностью.

Механизм действия. При маниях содержание Na^+ внутри клетки в 3 раза выше. Механизм действия лития основан на способности вытеснять из клеток Na^+ . Это происходит за счет того, что скорость выхода лития из клетки в фазе реполяризации в 10 раз меньше, чем Na^+ , происходит своего рода вытеснение ионами лития ионов натрия.

Побочные эффекты.

- | | | |
|----------------|--------------------|------------------------|
| 1. Сонливость. | 2. Головные боли. | 3. Тремор конечностей. |
| 4. Диарея. | 5. Тошнота, рвота. | 6. Полиурия. |
| 7. Жажда. | 8. Экстрасистолия. | |

9. Нередко развивается дизартрия (нарушение артикуляции речи) и атаксия (нарушение движения).

Помощь при отравлении солями лития.

1. Отмена препарата.
2. Обильное питье.
3. Назначение избыточного количества поваренной соли.
4. Назначение осмотических диуретиков и калий-сберегающих препаратов.

Противопоказания: Беременность. Лактация.

ЛЕКЦИЯ 9

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА. АНТИДЕПРЕССАНТЫ. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Транквилизаторы (tranquillo – спокойствие) – это ЛС, обладающие анксиолитическим (уменьшение беспокойства, тревоги, страха, снижении эмоциональной напряженности) и седативным действием, которые используются для коррекции психоэмоциональной сферы человека.

По химическому строению – бензодиазепины.

1. Хлордиазепоксид (Хлозепид, Элениум).
2. Диазепам (Сибазон, Седуксен, Реланиум).
3. Медазепам (Мезапам, Рудотель).
4. Нозепам (Оксазепам, Тазепам)
5. Феназепам.

Механизм действия транквилизаторов.

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

Точкой приложения бензодиазепинов является лимбическая система.

Бензодиазепиновые рецепторы структурно и функционально связаны с ГАМК – рецепторами. При взаимодействии транквилизаторов с бензодиазепиновыми рецепторами происходит активация ГАМК–рецепторов. В результате это проявляется ГАМК–миметической активностью, т.к. сродство ГАМК–рецепторов к своему медиатору резко увеличивается. В конечном итоге это проявляется успокоением боль-

ного, поскольку ГАМК является тормозным, угнетающим психику медиатором.

Кроме того, при активации ГАМК – рецепторов происходит открытие хлорных каналов, происходит увеличение входа хлора внутрь постсинаптического окончания – это соответствует тормозному состоянию нейронов, т.о. затрудняется возбуждение нейронов при воздействии на их рецепторы возбуждающих медиаторов, таких как норадреналин, адреналин, ДОФА, серотонин.

Фармакодинамика транквилизаторов.

1. Анксиолитический эффект.

Проявляется устранением чувства страха, гнева, паники, конфликтности и внутреннего напряжения.

2. Седативно-гипнотическое действие.

Проявляется устранением раздражительности, психической возбудимости, снижением внимания и скорости мышления.

3. Снотворное действие.

Ускоряют наступление сна и увеличивают его продолжительность, миорелаксантное действие, которое используют для проведения транквилоанестезии при премедикации, кривошее, миозитах, спастических параличах.

4. Противосудорожное, в том числе противоэпилептическое действие.

5. Потенцирование действия снотворных, средств для наркоза, наркотических анальгетиков и противосудорожных препаратов, нейролептиков.

Побочные эффекты.

1. Снижение работоспособности, настроения, внимания.

2. Вызывают сонливость, мышечную слабость, депрессивные состояния.

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

Механизм действия седативных средств.

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

Седативными свойствами обладают:

1. Бромиды (KBr, NaBr).
2. Валерьяна.
3. Пустырник.

Применение этих препаратов эффективно лишь при курсовом применении.

Показания к применению. Различные виды невротозов: неврастения, истерия, психастения.

Фармакодинамика.

1. Уменьшение раздражительности.
2. Уменьшение взрывчатости человека, т.е. речевой и двигательной несдержанности.
3. Купирование эмоциональной лабильности.
4. Уменьшение эмоциональной напряженности.
5. Облегчение наступления сна.

Бромиды. Нетоксичны даже при длительном применении, но медленно выводятся из организма, способствуя, таким образом, развитию кумуляции, которая в конечном итоге приводит к хронической интоксикации – бромизму.

Бромиды в организме диссоциируют с образованием ионов бром (Br^-), которые избирательно накапливаются в нейронах. В результате этого происходит усиление процессов торможения, но на процессы возбуждения бромиды влияния не оказывают. Таким образом, бромиды нормализуют психическое состояние, восстанавливая правильное соотношение процессов возбуждения и торможения.

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

Клиническая картина бромизма.

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

Лечение бромизма.

1. Отмена препарата.
2. Назначение повышенного количества поваренной соли (10-25 г/сут).
3. Назначение обильного питья (3-5 л/сут).

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

Классификация антидепрессантов.

1. Трициклические:

- имизин (имипрамин);
- амитриптилин;
- нортриптилин;
- азафен.

2. Ингибиторы МАО:

- ниаламид.

3. Смешанного типа:

- пиразидол.

Механизм действия антидепрессантов.

Заключается в активации норадренергической передачи в нейронах головного мозга, что приводит к антидепрессивному, стимулирующему и антиастеническому эффектам. Это достигается путем следующих процессов:

1. Повышение чувствительности постсинаптических адренорецепторов к норадреналину.
2. Угнетение процесса обратного нейронального захвата.
3. Блокирование пресинаптических α_2 – адренорецепторов, которые ограничивают выход норадреналина в синаптическую щель по механизму обратной отрицательной связи.

Механизм действия ингибиторов МАО.

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

Ингибирование МАО с помощью ниаламида приводит к тому, что в норадренергических, ДОФА минергических и серотонинергических нервных окончаниях усиливается передача импульсов с помощью соответствующих нейромедиаторов. Это происходит за счет того, что эти нейромедиаторы в синаптической щели не разрушаются, реагируют со своими рецепторами, что в конечном итоге улучшает синаптическую передачу в нейронах, а это в свою очередь приводит к повышению настроения.

Фармакодинамика антидепрессантов.

1. Повышение настроения. Исчезает тоска, пессимизм, подавленность, исчезают суицидные мысли.

2. Активация психомоторики – наблюдается бодрость, инициатива и исчезает умственная и физическая усталость.

3. Психоседативный эффект.

У больного исчезает чувство страха, тревоги, беспокойство, психический дискомфорт, на лице исчезает мимика печали и скорби.

Побочные эффекты

I. Вегетативные расстройства.

1. Тахикардия.

2. Сухость во рту.

3. Нарушение аккомодации.

4. Запор.

5. Уменьшение мочеиспускания.

II. Аллергические реакции.

1. Кожная сыпь.

2. Зуд.

3. Дерматит.

4. Эозинофилия.

5. Агранулоцитоз.

6. Боли в животе с анорексией.

III. Со стороны сердечно-сосудистой системы.

1. Гипотензия.

2. Нарушение сердечного ритма.

IV. Со стороны печени.

1. Токсический гепатит, переходящий в цирроз.

2. Внутрпеченочная желтуха.

V. Неврологические расстройства (по типу экстрапирамидных нарушений).

1. Тремор пальцев.

2. Повышенный тонус мышц.

3. Дизартрия.

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

Классификация психостимуляторов.

1. Производные фенилалкиламина:

– фенамин.

2. Производные пиперидина:

– меридил.

3. Производные сидноридина:

- сиднокарб.
- 4. Жень-шень.
- 5. Китайский лимонник.
- 6. Элеутерококк.
- 7. Кофе, чай.

Механизм действия. В основе лежит активация адренергической передачи на всех уровнях (от ЦНС до исполнительных органов).

1. Психостимуляторы являются непрямыми адреномиметиками, т.е. способствуют выделению адреналина и норадреналина.

2. Психостимуляторы угнетают процесс обратного захвата медиаторов в пресинаптическое волокно.

3. Психостимуляторы являются конкурентными ингибиторами MAO.

Фармакодинамика.

1. Психостимулирующее действие.

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

2. Повышение физической выносливости.

У человека повышается темп и объем выполняемой работы. Однако происходит ослабление контроля за опасностью в пределах физических нагрузок (т.е. развивается допинговый эффект).

3. Сужение сосудов, повышение АД.

4. Усиление гликогенолиза в печени, мышцах, миокарде; липолиза в жировой ткани.

5. Вызывают анорексию.

Показания к применению.

1. Депрессивные состояния с явлениями заторможенности.

2. Астения и астенические неврозы при нейроинфекциях.

3. Адинамия при гипертиреозе.

Побочные эффекты.

1. Сухость во рту.

2. Повышение АД.

3. Головная боль.

4. Боль в области сердца.

5. Аллергические сыпи.

6. Нарушение суточного ритма сна.

7. Развитие пристрастия при длительном применении (кофеизм).

ЛЕКЦИЯ 10

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. АДАПТОГЕНЫ. АКТОПРОТЕКТОРЫ

Ноотропные средства (noos-разум) – это группа ЛС, оказывающие специфическое активирующее влияние на интегративные функции мозга, стимулирующие обучение, умственную деятельность, повышающие устойчивость организма к агрессивному воздействию, а также способные улучшать мозговое кровообращение.

Общие свойства.

1. Эффект препарата зависит от его способности нормализовать обмен веществ.
2. Применение препаратов не приводит к активации функции симпато-адреналовой системы, не зависит от обмена катехоламинов, не является допингом.
3. Препараты малотоксичны. Побочные эффекты малочисленны.
4. Могут быть применены не только у больных людей, но и у здоровых с целью повышения умственной и физической работоспособности.

Классификация ноотропных средств.

1. Производные пирролидона:

– пирацетам.

2. Производные ГАМК:

– натрия оксипутират;

– фенибут;

– аминалон;

– пикамилон.

3. Нейропептиды:

- тиролиберин.
- 4. Цереброваскулярные средства:
 - кавинтон (винпоцетин);
 - циннаризин;
 - сермион;
 - пентоксифиллин.
- 5. Антиоксиданты: препараты витаминов:
 - токоферола ацетат, E;
 - аскорбиновая кислота, C;
 - никотиновая кислота, PP;
 - кверцетин, P.
- 6. Разные средства:
 - актовегин;
 - церебролизин;
 - глутаминовая кислота.

Механизм действия ноотропных средств.

В основе механизма действия лежит:

I. Изменение биоэнергетических процессов в нервной клетке.

1. Увеличивается потребление глюкозы и кислорода.
2. Усиливается утилизация глюкозы.
3. Происходит активация аденилатциклазы.
4. Усиливается кругооборот АТФ.
5. Стимулируется синтез РНК и белков.
6. Усиливается в мозговой ткани обмен фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина.

II. Влияние на обмен медиаторов.

1. N-метилдеаспартат потенцирующая активность.
2. Активизация глутаматергических процессов.
3. Активизация ГАМК-ергической передачи.
4. Кавинтон и пентоксифиллин оказывают моделирующее действие на регуляцию мозгового кровообращения.

Таким образом, ноотропные средства, называемые нейрометаболическими церебропротекторами оказывают как нейромедиаторный эффект, так и метаболический, который реализуется стимуляцией скорости и активности процессов энергообеспечения нейронов.

Фармакодинамика ноотропов.

1. Ноотропный эффект. Влияют на задержку развития или нарушение высших корковых функций, повышают уровень суждений и критических возможностей мозга.

2. Психостимулирующее действие. Устраняется апатия и психическая заторможенность.

3. Седативный эффект. Уменьшается раздражительность и эмоциональная возбудимость.

4. Антиастеническое действие.

5. Мнемотропное действие (способствуют лучшему запоминанию).

6. Антидепрессивное действие.

7. Адаптогенное действие (повышается устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды).

8. Антиэпилептическое действие.

Предупреждают деградирование личности при применении противосудорожных средств.

9. Антипаркинсоническое действие.

10. Иммунокорректирующее действие.

11. Повышение уровня бодрствования сознания.

12. Антигипоксический эффект.

Показания к применению.

1. Олигофрения. Лечение олигофрении ноотропами проводится с целью повышения интеллектуальных процессов, а также стимуляции обучаемости.

2. В геронтологической практике для предупреждения старческой деменции или ее снижения, в том числе при болезни Альцгеймера. Также применение ноотропов позволяет сохранить интеллектуальные способности на более длительный срок.

3. Алкогольное слабоумие.

4. Различные цереброваскулярные расстройства (последствия черепно-мозговых травм, инсультов) для ускорения и расширения процессов функциональной реабилитации.

5. Депрессии.

6. Эпилепсия (в комплексной терапии с противосудорожными препаратами).

7. Ишемическая болезнь сердца и другие заболевания, сопровождающиеся ишемией.

Побочные явления.

1. Диспепсические расстройства.

2. Возбуждающее действие (пирацетам).

3. Сонливость (фенибут и натрия оксибутират).

4. Снижение АД и брадикардия (аминалон и кавинтон).

Адаптогены – это группа ЛС, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма и увеличивающих его устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Классификация адаптогенов.

1. Препараты растительного происхождения.

- настойка жень-шеня;
- экстракт элеутерококка;
- настойка лимонника китайского;
- препараты эхинацеи.

2. Препараты животного происхождения.

- рантарин;
- пантокрин.

Механизм действия адаптогенов.

1. Активируют адаптивный синтез РНК и белков.

2. Обладают мембранопротекторным действием, за счет регуляции селективной проницаемости мембран.

3. Антиоксидантное действие, связанное с проникновением внутрь клетки и реализуется путем повышения эндогенных антиоксидантов.

4. Ослабляют биохимические и функциональные сдвиги при стресс-реакциях.

Фармакодинамика.

1. Адаптогенное действие.

2. Тонизирующее действие.

Улучшают функцию ЦНС, не вызывая эйфории и не нарушая суточных ритмов.

3. Актопротекторное действие.

4. Повышают устойчивость организма к инфекционным агентам.

5. Защитное действие при интоксикации ксенобиотиками.

Показания к применению:

1. Неврозы и пограничные состояния.

2. Астенические состояния.

3. Общее ослабление функций организма после перенесенных заболеваний.

4. Синдром хронической усталости (СХУ).

5. Для профилактики стрессовых реакций.

Правила приема адаптогенов.

1. Длительность курса около 3-х месяцев.

2. Время приема: осень, зима.

3. Режим приема: натошак за 30 минут до еды по 15-20 капель.

4. Режим питания: исключение из рациона жирных, пряных блюд, алкоголя и курения.

Побочные явления.

1. Возбуждение ЦНС.

2. Повышение АД.

Актопротекторы – это группа ЛС, повышающих физическую и умственную работоспособность в экстремальных условиях. К ним относятся следующие препараты:

– ацефен

– бемитил

– витаминные препараты.

Механизм действия.

1. Улучшают метаболизм клеток организма. Например, бемитил стимулирует активность ферментов неогликогенеза, что повышает аэробные пути дегидратации глюкозы.

Показания к применению такие же, как у адаптогенов.

Побочные явления.

1. Гипергликемия.

2. Диспепсические расстройства.

ЛЕКЦИЯ 11

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это острое или хроническое заболевание, которое возникает в результате уменьшения или прекращения кровоснабжения миокарда в связи с поражением коронарных сосудов.

ИБС возникает, когда развивается несоответствие между доставкой крови к сердцу и потребностью сердца в ней.

Факторы риска:

1. Нерациональное питание (холестеринемия – атеросклероз).
2. Работа или учеба (стрессы).
3. Образ жизни: гиподинамия, вредные привычки.

Этиология.

1. Атеросклероз.
2. Нарушение процессов нейрогуморальной регуляции коронарного кровообращения:

Стресс (психический, физический).



Выделение адреналина



α-адренорецепторы



Спазм коронарных сосудов

3. Нарушение микроциркуляции в миокарде.

Классификация антиангинальных средств.

Антиангинальные средства – это те, которые входят в группу медикаментов, назначаемых при лечении стенокардии. Это заболевание

характеризуется болевыми приступами в сердечной области, а также в левой руке или лопатке. Наименование препаратов, назначаемых при стенокардии, идет от названия этой патологии на латинском языке – Angina pectoris (грудная жаба)

I. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:

1. Органические нитраты:

- нитроглицерин;
- сустак;
- нитронг;
- тринитролонг;
- нитросорбид;
- эринит.

2. Блокаторы кальциевых каналов:

- дилтиазем;
- нифедипин (фенигидин).

3. β -блокаторы (кардиоселективные β_1 -блокаторы):

- талинолол;
- окспренолол;
- метапролол.

II. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду:

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- но-шпа;
- эуфиллин;
- папаверин;
- карбокромен.

2. Ингибиторы аденозиндезаминазы:

- дипиридамол (курантил).

3. Антиагреганты:

- ацетилсалициловая кислота (аспирин).

4. Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия (коронаролитики):

- валидол.

III. Средства, увеличивающие устойчивость сердечной мышцы к гипоксии:

1. Средства, нормализующие электролитный баланс в миокарде:

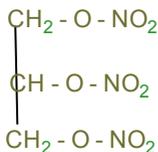
- калия хлорид;
- аспаркам (панангин);
- калия оротат.

2. Антиоксиданты:

- витамин E;
- витамин C;
- кверцетин.

3. Средства, нормализующие окислительно-восстановительные процессы в миокарде:

- цитохром C;
- рибоксин;
- фосфаден.



Нитроглицерин. Является производным глицерина.

Нитроглицерин практически не влияет на диаметр коронарных сосудов. Под действием нитроглицерина происходит накопление в эндотелии сосудов EDRF – релаксирующего фактора, что приводит к расширению сосудов. Так как природа EDRF включает в себя NO-группу, то нитроглицерин является донатором NO группы. Происходит расширение сосудов как емкостных, так и резистентных, поэтому уменьшается как пред-, так и постнагрузка на сердце.

Блокаторы кальциевых каналов.

Ионы кальция, проходя по своим каналам внутрь клетки участвуют в мышечном сокращении. При блокаде кальциевых каналов кальций не заходит в клетку, мышечного сокращения не происходит, а наоборот расслабление, что сопровождается расширением сосудов.

Дезагреганты (ингибиторы циклооксигеназы в тромбоцитах, предотвращающие тромбоз сосудов) (**аспирин**).

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

Средства, применяемые при инфаркте миокарда.

1. Для купирования болевого синдрома – наркотические анальгетики, нейролептаналгезия, иногда ингаляционные наркотические средства.

2. Для восстановления ритмичной деятельности сердца – противоритмические средства.

3. Для профилактики тромбообразования и нормализации свертывающей функции крови – антикоагулянты, антиагреганты и фибринолитики.

4. Для восстановления кислотно-основного равновесия при образовании некротической зоны – щелочные препараты.

ЛЕКЦИЯ 12

АНАЛЕПТИКИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

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

Классификация дыхательных аналептиков.

I. Препараты прямого действия:

– Бемеград; этимизол; кофеин.

II. Препараты рефлекторного действия (Н – холиномиметики):

– Лобелин; цититон.

III. Препараты смешанного действия:

– Кордиамин; камфора; сульфокамфокаин.

Механизм действия аналептиков.

1. Н-холиномиметики.

Активируют хромаффинные клетки каротидных клубочков и рефлекторно по нервам Геринга стимулируют дыхательный центр, вследствие чего увеличивается частота и глубина дыхательных движений.

2. Препараты прямого действия.

Препараты непосредственно повышают возбудимость клеток дыхательного центра.

Этимизолингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к повышению ц-АМФ, а это в свою очередь – к повышению метаболизма нейронов дыхательного центра, стимуляции процесса гликогенолиза, увеличению выхода ионов кальция из эндоплазматического ретикулума.

Фармакодинамика.

1. Стимулируют дыхание.

Проявляется в условиях угнетения функций дыхательного центра и падения активности его к физиологическому стимулированию (СО₂). Восстанавливают функции внешнего дыхания обычно неустойчиво. Повторное введение может вызвать судорожные реакции.

2. Стимулируют сосудодвигательный центр.

Повышается тонус резистивных и емкостных сосудов, что приводит к повышению венозного возврата крови и повышению артериального давления. Это действие наиболее выражено у камфоры и кордиамина.

3. Антинаркотическое действие.

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

Показания к применению.

1. Обострение хронических заболеваний легких, проходящее с явлениями гиперкапнии, сонливости, утратой откашливания.

2. Остановка дыхания у недоношенных новорожденных (применяется этимизол)

3. Гиповентиляция легких при отравлении средствами, угнетающими ЦНС, угарным газом, при утоплении, в послеоперационном периоде.

4. Коллаптоидное состояние.

5. Нарушение мозгового кровообращения (при обмороке).

6. Ослабление сердечной деятельности у пожилых людей.

Отхаркивающие средства

Классификация.

I. Бронхорасширяющие средства.

1. Средства рефлекторного действия:

- трава термопсиса;
- корень алтея;
- трава фиалки трехцветной;
- мукалтин;
- терпингидрат

2. Средства резорбтивного действия:

- калия йодид;
- натрия гидрокарбонат.

II. Отхаркивающие средства прямого действия (муколитики).

1. Препараты протеолитических ферментов:

- трипсин кристаллический;
- химотрипсин.
- 2. Синтетические препараты:
 - ацетилцистеин.
- 3. Препараты, стимулирующие синтез сурфактанта:
 - бромгексин;
 - амброксол (лазолван).

Фармакодинамика отхаркивающих средств.

1. Снижают вязкость мокроты и улучшают ее отделяемость.
2. Повышают активность эпителия слизистой бронхов.
3. Снижают количество инфекции и улучшают газообмен за счет усиления дренажа.
4. Ослабляют воспалительные реакции.
5. Снижают раздражение чувствительных окончаний слизистых оболочек.

Механизм действия отхаркивающих средств.

1. Препараты рефлекторного действия.

Препараты содержат алкалоиды сапонины, которые раздражают слизистую оболочку желудка. В результате импульс передается к ядрам блуждающего нерва, а от них через эфферентные волокна к гладкой мускулатуре и секреторным клеткам дыхательных путей, что приводит к усилению секреции бронхиальных желез, улучшению перистальтики бронхиол, усилению деятельности мерцательного эпителия. Повышенный объем секрета снижает раздражение слизистой и способствует снижению воспалительного процесса.

Чаще эту группу назначают при острых состояниях, например, острый бронхит.

2. Препараты резорбтивного действия.

Применяются перорально. После приема препаратов выделяются бронхиальными железами, что способствует разжижению или снижению вязкости мокроты и активации двигательной активности эпителия бронхиол. Обладают также противомикробным действием. Основное показание к применению – хронический бронхит.

3. Муколитики.

Растворяют белковые и нуклеиновые компоненты гноя, отложенной фибрина, способствуют отделению особенно плотной и спаянной с поверхностью слизистой мокроты.

а) протеолитические ферменты: разрывают белковые связи в молекулах;

б) синтетические препараты (ацетилцистеин): является донатором SH – групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, вызывают деполимеризацию мокроты и снижают ее вязкость;

в) средства, стимулирующие синтез сурфактанта: увеличивают число и секреторную активность лизосом эпителия, что приводит к увеличению выделения ферментов, гидролизующих белковые молекулы. Усиливают выделение секрета бронхиальными железами. За счет улучшения синтеза сурфактанта нормализуется газообмен. Основным показанием к применению муколитиков является хронический бронхит и абсцесс легкого.

Противокашлевые средства – это группа препаратов, снижающая возбудимость кашлевого центра и снижающие кашель.

Классификация.

I. Центрального действия, угнетающие кашлевой центр.

1. Наркотические анальгетики:

– кодеин;

– морфин.

2. Ненаркотические средства:

– глауцин (глаувент).

II. Периферического действия:

– либексин.

Показания к применению.

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

Характеристика некоторых представителей.

Кодеина фосфат.

1. При длительном применении снижается легочная вентиляция, поэтому противопоказан детям до 6 мес.

2. Угнетает дыхательный центр.

3. Существует вероятность лекарственной зависимости.

Глауцин. Его действие основано на избирательном угнетении кашлевого центра. При этом не угнетает дыхание, не угнетает выделение мокроты, не вызывает зависимость.

Либексин.

1. Обладает местноанестезирующими свойствами, т.е. блокирует чувствительные окончания кашлевых рефлексогенных зон.
2. Обладает спазмолитическим действием.
3. Не вызывает зависимости.
4. Не угнетает дыхание.

Средства, применяемые при бронхиальной астме.

Классификация.

I. Бронхолитики (бронхорасширяющие средства).

1. М – холиноблокаторы:

- атропин;
- метацин;
- ипратропиум бромид.

2. Адреномиметики.

а) α, β – адреномиметики:

- адреналина гидрохлорид;
- эфедрина гидрохлорид.

б) β – адреномиметики:

- изадрин;
- орципреналина сульфат (алупент).

в) β_2 – адреномиметики:

- сальбутамол;
- фенотерол.

3. Средства, задерживающие дегрануляцию тучных клеток.

а) ингибиторы фосфодиэстеразы:

- теофиллин;
- эуфиллин.

II. Средства, влияющие на медиаторы аллергии.

1. Препараты глюкокортикоидов:

- преднизалон;
- беклометазона гипробионат.

Эуфиллин.

Механизм действия.

1. Угнетает активность фосфодиэстеразы.
2. Блокирует аденозиновые рецепторы.
3. Стимулирует выделение адреналина.

Фармакодинамика.

1. Уменьшает давление в малом круге кровообращения.
2. Улучшает кровоток в сердце, почках, ЦНС.

3. Умеренное диуретическое действие.

Особенности применения при бронхиальной астме:

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

2. Легче элиминируется у курильщиков, поэтому эффективность при применении меньше.

Средства, применяемые при отеке легких.

Классификация.

I. Средства, снижающие давление в легочных капиллярах.

1. Средства, расширяющие емкостные сосуды:

- ганглиоблокаторы;
- нитраты (натрия нитропруссид).

2. Мочегонные средства быстрого действия:

- фуросемид;
- кислота этакриновая.

II. Средства, восстанавливающие нарушенный газообмен (противовспенивающие):

- спирт этиловый;
- антифомксилан.

III. Средства, снижающие проницаемость гематоальвеолярного барьера.

1. Препараты глюкокортикоидов.

2. Антигистаминные препараты (H_1 -блокаторы).

Антигистаминные препараты – это вещества, подавляющие действие свободного гистамина. При попадании в организм аллергена, гистамин высвобождается из тучных клеток соединительной ткани, входящих в иммунную систему организма. Он начинает взаимодействовать со специфическими рецепторами и вызывать зуд, отек, сыпь и иные аллергические проявления. За блокирование этих рецепторов отвечают антигистаминные препараты. Имеется три поколения этих лекарств.

1 поколение: димедрол, супрастин, диазолин, тавегил, фенкарол.

2 поколение: лоратадин(klarитин), ломилан, рупафин, кестин.

3 поколение: пролекарства – трексил, телфаст, зиртек, гисманил.

ЛЕКЦИЯ 13

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды по химическому строению напоминают строение желчных кислот, кортизона, витаминов, гормонов, холестерина, которые, являясь естественными метаболитами, на протяжении жизни поддерживают деятельность сердца. Лекарства эти непростые, обращаться с ними следует осторожно и не забывать, что они представляют собой яд, который в очень малых концентрациях лечит, а при передозировке – может погубить.

Гликозиды состоят из двух частей: сахаристой – гликон и несахаристой – агликон – она и определяет фармакологическую активность препарата.

Особенностью химического строения гликозидов является наличие ненасыщенного пятичленного кольца, за счет которого они могут вступать в реакции с биологически активными веществами.

При поступлении в организм сердечные гликозиды распределяются неравномерно по органам и тканям. Так в миокарде, где они проявляют свое фармакологическое действие, фиксируется 10% от принятой дозы; 50% – в поперечно-полосатых мышцах, где они не оказывают никакого фармакологического эффекта.

Гликозиды вступают в прочную длительную связь с белками сыворотки крови (альбуминами). Насыщение альбуминовой фракции идет медленно, поэтому существуют разные методы насыщения белковой фракции сердечными гликозидами.

Способность гликозидов хорошо связываться с белками сыворотки крови приводит к развитию материальной кумуляции. Также в основе материальной кумуляции лежит особенность химического строения сахаристой части – гликона, так как ее строение неадекватно для физиологических компонентов организма, в котором нет готовых структур, способных разрушать эту часть, что и способствует задержке сердечных гликозидов в организме. При применении возникает и

функциональная кумуляция. К ее развитию приводит сумма следовых потенциалов действия, которые остаются в миокарде предсердий после применения сердечных гликозидов. Таким образом, к кумуляции приводит:

1. Прочная связь гликозидов с белками сыворотки крови.
2. Необычное строение гликона.
3. Суммация следовых потенциалов.

Классификация сердечных гликозидов.

По длительности действия.

1. Длительного действия:
 - дигитоксин.
2. Средней продолжительности действия:
 - дигоксин.
3. Короткого действия:
 - строфантин;
 - коргликон;
 - конваллятоксин.

В медицинской практике чаще всего используют сердечные гликозиды, получаемые из следующих растений

Наперстянки пурпуровой (Digitalis purpurea) – дигитоксин.

Наперстянки шерстистой (Digitalis lanata) – дигоксин, целанид.

Строфанта Комбе (Strophanthus Kombe) – строфантин К.

Ландыша (Convallaria) – коргликон.

Горицвета (Adonis vernalis) – настой травы горицвета.

При хронической сердечной недостаточности развивается анаэробный (наименее благоприятный) обмен веществ. При этом страдает углеводно-фосфорный обмен (снижается утилизация глюкозы, молочной кислоты, ресинтез АТФ). Кислородный запрос превышает выполняемую нагрузку, снижается синтез белка, РНК и ДНК миокардиоцитов. Сердечные гликозиды переводят обмен веществ на аэробный цикл и за счет этого повышают количество синтезированного АТФ на одну молекулу кислорода.

Благодаря двусторонней связи между функцией и энергообеспечением, возросшая функция получает свое энергетическое обеспечение и стимулирует увеличение количества белка, РНК, ДНК, обеспечивает рост миокардиоцитов посредством их гипертрофии.

Сердечные гликозиды тормозят дезаминазу АТФ, что обеспечивает стабильность АТФ и перевод актиновых нитей в активные фибриллярные.

Сердечные гликозиды вызывают повышение кислородного запроса до 70%, а КПД сердечной мышцы возрастает на 205 %. Обеспечивая депонирование крови и одновременно увеличивая скорость кровотока, сердечные гликозиды способствуют ликвидации отека. Воздействуя на обменные процессы, повышают образование коронарорасширяющих компонентов (молочная, адениловая кислоты), увеличивают содержание гликогена на 40%. Большие дозы сердечных гликозидов, наоборот снижают содержание гликогена в сердце, что по мнению академика Черкеса связано с развитием гипоксии миокарда.

Механизм действия:

В норме миокардиоцит содержит в 20 раз меньше ионов натрия и в 30 раз больше ионов калия. В состоянии покоя наружная поверхность клеточной мембраны заряжена положительно, а внутренняя – отрицательно. В процессе возбуждения происходит деполяризация клеточной мембраны, при этом ионы натрия входят в клетку, увлекая за собой ионы кальция. Пока идет процесс поляризации, клеточная оболочка непроницаема для ионов калия. Когда ионы калия начинают выходить из клетки по градиенту концентрации происходит процесс реполяризации. Этот процесс происходит перед сокращением мышцы. Ионы калия являются антагонистами интенсивности мышечного сокращения. Как только калий покидает клетку по саркоплазматическому ретикулуму, ионы кальция подходят ко всем органоидам клетки. Таким образом, в клетке собирается огромное количество ионов кальция, который поступает с ионами натрия в фазу деполяризации. На элементах сократительного аппарата клетки имеется фермент – кальцийзависимая дефосфатаза. Кальций участвует в фосфорилировании этого фермента, что и обеспечивает сокращение клетки.

Действие сердечных гликозидов направлено на ускорение наступления фазы реполяризации и максимальный выход ионов калия из клетки.

После сокращения необходимо восстановление ионного состава клетки (возврат в клетку ионов калия и выход натрия). Этот процесс энергозависимый и обеспечивается действием натрий-, калий-, магнийзависимой аденозинтрифосфатазы – фермента, который участвует в дефосфорилировании АТФ, а выделившаяся при этом энергия идет на работу Na-K-насоса. Активным центром Na, K, Mg-зависимой аденозинтрифосфатазы является сульфгидрильная группа. Действием сердечных гликозидов является блокирование активного центра этого фермента, при этом его активность снижается, энергия на работу Na-

К-насоса не выделяется, ионы натрия остаются в клетке, что способствует улучшению прохождения процесса деполяризации.

Однако при уменьшении содержания ионов калия ниже определенного уровня процесс синтеза креатинфосфата резко снижается, что приводит к снижению силы сокращения миокарда.

Показаниями к назначению фармацевтических препаратов группы сердечных гликозидов служат тяжелые состояния, сопутствующие нарушениям деятельности сердца и сосудистой системы, поэтому СГ используют в случаях:

- Застойной недостаточности кровообращения, сопровождаемой венозным заполнением, отеками, диспноэ и ортноэ, сердечной астмой, и связанной с низким сердечным выбросом. Терапия назначается с целью улучшения показателей гемодинамики;

- Мерцания предсердий (тахисистолическая форма). Применение гликозидов направлено на замедление частоты сокращения желудочков, а стало быть, для улучшения гемодинамики в целом;

- Трепетания предсердий. Гликозиды в данном случае предназначены, чтобы перевести трепетание в мерцание и контролировать частоту желудочковых сокращений. Применение дигоксина следует продолжать, если имеют место повторные пароксизмы.

Абсолютным противопоказанием к назначению сердечных гликозидов является интоксикация препаратами этой группы, то есть, ими самими, все остальные противопоказания – весьма относительны.

ЛЕКЦИЯ 14

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

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

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

Классификация антигипертензивных средств.

I. Средства, влияющие на адренергическую иннервацию сердца.

1. Препараты с успокаивающим действием:

- а) седативные средства;
- б) снотворные средства (в небольших дозах);
- в) транквилизаторы.

2. Гипотензивные средства центрального действия:

– клофелин; метилдофа.

3. Ганглиоблокаторы:

– гиргоний; пирилен; бензогексоний.

4. Симпатолитики:

– октадин; резерпин.

5. α -адреноблокаторы:

– фентоламин; тропафен; празозин.

6. β -адреноблокаторы:

– лабеталол; талинолол; метопролол.

II. Миотропные средства.

1. Вазодилататоры артериальные:

– апрессин.

2. Вазодилататоры смешанного типа:

– натрия нитропруссид.

3. Препараты с различным механизмом действия, обладающие миотропной активностью.

– дибазол; магния сульфат; но-шпа; папаверин; эуфиллин

III. Активаторы калиевых каналов:

– миноксидил; diaзоксид.

IV. Блокаторы кальциевых каналов:

– фенигидин; дилтиазем.

V. Диуретики:

– фуросемид; дихлортиазид; спиронолактон.

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

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ):

– каптоприл; эналаприл; рамиприл.

2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов:

– лозартан; кандесартан; тазосартан; ирбесартан.

Немедикаментозные методы лечения артериальной гипертензии:

1. Ограничение потребления поваренной соли;

2. Ограничение потребления алкоголя;

3. Борьба с гиподинамией;

4. Борьба с лишним весом;

5. Регулярная психо-эмоциональная разгрузка.

Факторы, которые приводят к возникновению гипертензии.

1. Увеличение ударного и минутного объемов кровотока.

2. Увеличение общего периферического сопротивления току крови – то есть повышение тонуса периферических сосудов.

3. Снижение вязкости крови, понижение эластичности сосудистой стенки.

4. Нарушение электролитного состава крови.

Вещества, влияющие на артериальное давление (эндогенные).

1. Вазоконстрикторы: адреналин, норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, тромбоксан, простагландины.

2. Вазодилататоры: ацетилхолин, брадикинин, простациклин, гистамин, аденозин, ц-АМФ, эндогенный релаксирующий фактор.

Клофелин

Механизм действия.

1. Клофелин стимулирует пресинаптические α_2 – адренорецепторы клеток сосудодвигательного центра и по механизму обратной связи уменьшает синтез и выход норадреналина в синаптическую щель.

2. Стимулирует постсинаптические α_1 – адренорецепторы тормозных клеток сосудодвигательного центра, то есть тех клеток, которые тормозят генерацию суживающих импульсов.

Побочные эффекты клофелина.

1. Седативное действие.
2. Снотворное действие.
3. Потенцирование действия алкоголя.
4. Повышение аппетита.
5. Ортостатический коллапс.
6. Синдром отмены (при длительном применении клофелина отменять его надо медленно, постепенно, так как может возникнуть гипертонический криз и бессонница).

Препарат противопоказан:

1. Людям, профессия у которых требует повышенного внимания (водителям, летчикам).
2. При депрессии.
3. Лицам, систематически принимающим алкоголь.

Ганглиоблокаторы

Побочные эффекты:

1. Понижение тонуса мочевого пузыря.
2. Атония кишечника.
3. Нарушение аккомодации.
4. Сухость во рту.
5. Импотенция.

Показания:

1. Купирование гипертонических кризов.
2. Управляемая гипотония.
3. При плохой чувствительности или устойчивости организма к гипотензивным средствам других химических групп.

Симпатолитики. Обладают более выраженным эффектом. Резерпин оказывает нейролептический эффект. После их применения эффект наступает через 1-3 сутки → купирование кризов не вызывается быстро, но продолжительность действия долгая.

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

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

Наиболее эффективны кардиоселективные (β_1 -адреноблокаторы), так как при их применении реже встречается такое осложнение, как бронхоспазм.

Побочные эффекты.

1. Брадикардия.
2. Блокада проведения сердечных импульсов, особенно при физической нагрузке, вплоть до остановки сердца.

Вазодилататоры.

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

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Саралазин – препарат пептидной природы, способен блокировать ангиотензиновые рецепторы, но он очень быстро разрушается в организме при внутривенном введении (2-3 мин).

Диуретики (салуретики).

При гипертонической болезни происходит нарушение почечного кровотока, а оно сопровождается выбросом большого количества ренина в кровь, что приводит к повышению содержания ангиотензина II в организме, следовательно, и альдостерона, который способствует задержке натрия и воды в организме, что повышает уровень ОЦК и тем самым АД. Действие диуретиков направлено на то, чтобы вывести из организма как можно больше соли.

Этапы лечения гипертонической болезни:

I этап – эссенциальная стадия:

- диуретики;
- β – блокаторы.

II этап:

- диуретики + адrenoблокаторы;
- диуретики + вазодилататоры + блокаторы кальциевых каналов.

III этап:

- диуретики + β – блокаторы + вазодилататоры;
- диуретики + клофелин;
- диуретики + ингибиторы АПФ, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

ЛЕКЦИЯ 15

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА. ДИУРЕТИКИ. САЛУРЕТИКИ

Мочегонные средства – это лекарственные средства различного химического строения, которые влияют на водно-солевой обмен, увеличивая выделение почками воды и солей, уменьшая содержание жидкости в организме.

Показания к применению:

1. Отеки почечного и сердечного происхождения, а также предменструальные и при беременности.
2. Гипертоническая болезнь и гипертонический криз.
3. Острое отравление химическими веществами, в том числе лекарственными средствами (главным образом водорастворимыми).
4. Асцит при циррозе печени.
5. Острое набухание, отек головного мозга и легких.
6. Глаукома, гидроцефалия, эпилепсия.

Классификация:

Существует 3 классификации мочегонных средств:

1. По химическому строению.
2. По локализации действия в нефроне.
3. По механизму действия.

Также существует и смешанная по локализации действия в нефроне и механизму действия.

I. Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию.

1. Производные ксантина:
 - эуфиллин;
 - теофиллин;
 - теобромин.

II. Средства, действующие на проксимальный каналец нефрона.

1. Осмотические диуретики:

- маннит (маннитол);
- мочеви́на.

2. Ингибиторы карбоангидразы:

- диакарб.

III. Средства, действующие в области петли Генле (петлевые диуретики):

- фуросемид (лазикс);
- кислота этакриновая;
- дихлотиазид (гипотиазид).

Ртутные диуретики:

- меркузал;
- нобурит;
- промеран.

IV. Антагонисты альдостерона:

- спиронолактон (верошпирон).

V. Блокаторы транспорта ионов натрия и калия через апикальную мембрану эпителия почечных канальцев:

- триамтерен;
- амилорид.

Средства, влияющие на клубочковую фильтрацию.

Ксантины способны ингибировать фермент фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению содержания ц-АМФ. Это проявляется спазмолитическим эффектом, то есть расширением сосудов почек, сердца, головного мозга, а также гладких мышц бронхов. Расширение сосудов клубочков почек вызывает усиление кровообращения и увеличение образования первичной мочи, а также увеличение скорости прохождения первичной мочи по нефрону, а значит уменьшается время контакта первичной мочи с эпителием канальца, это приводит к уменьшению реабсорбции, а значит к увеличению выделяемой мочи.

Эуфиллин используют 24% раствором внутримышечно и 2,4% внутривенно. Побочные эффекты эуфиллина, такие как, головокружение, тахикардия, рвота и даже судороги обратно пропорциональны (по степени выраженности) скорости инфузии препарата. Иными словами, побочные эффекты зависят не от самого препарата, а от скорости его введения.

Средства, влияющие на проксимальный каналец.

Осмотические диуретики являются метаболически инертными, то есть не метаболизируются в организме и выделяются из него в не-

измененном виде, но они осмотически активны. Находясь в сосудах организма, они не всасываются в ткани, а внутри сосуда образуют так называемые гидратированные молекулы. Эти молекулы в почках подвергаются фильтрации, но не реабсорбируются, а в таком же виде выделяются с мочой, унося с собой и воду.

Мочевина в отличие от *маннита* проникает через гематоэнцефалический барьер в сосуды головного мозга. Для мочевины характерен феномен “отдачи”, то есть способность вызывать вторичный отек мозга. Это происходит вследствие того, что из магистральных сосудов мочевины исчезает раньше, чем из сосудов головного мозга и это проявляется тем, что молекулы мочевины продолжают притягивать к себе молекулы воды, поступающие из магистральных сосудов. Избыточное количество воды в церебральных сосудах по законам осмоса будет уходить в ткань мозга, вызывая, таким образом вторичный отек мозга. Поэтому для профилактики феномена “отдачи” сразу после инфузии мочевины вводят фуросемид.

Механизм действия ингибиторов карбоангидразы: Фермент карбоангидраза участвует в синтезе угольной кислоты из CO_2 и H_2O .

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ Угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^- . При образовании H^+ происходит обмен в клетках проксимальных канальцев ионов водорода на ионы натрия, а вместе с ним Cl^- и H_2O . При помощи *диакарба* эта реакция блокируется. То есть блокируется образование H^+ , тем самым блокируется вход ионов натрия в клетку, а вместе с ними и хлора с водой, что в итоге приводит к увеличению количества мочи.

Диакарб является довольно слабым диуретиком, но довольно широко используется в педиатрической практике для лечения гидроцефалии, в неврологической практике для лечения эпилепсии, а в глазной – для лечения глаукомы.

Так как не реабсорбированный натрий покидает организм в виде NaHCO_3^- , а ион HCO_3^- обеспечивает щелочной резерв организма, то формируется ацидоз, на фоне которого активность диакарба снижается, для чего следует назначать его с перерывами 2-3 дня.

Салуретики

Салуретики (от лат. sal – соль и uresis – выделять мочу) – группа мочегонных средств, действующих на всём протяжении восходящего отдела петли Генле, угнетающих активность транспорта ионов хлора и усиливающих элиминацию ионов натрия, калия и других элементов.

К салуретикам, в частности, относятся фуросемид, буфенокс, диакарб, дихлотиазид, меркузал, теобромин, эуфиллин и другие мочегонные препараты.

Средства, действующие в области петли Генле.

Механизм действия петлевых диуретиков.

Точкой приложения препаратов является восходящая часть петли Генле. Эти диуретики называются мощными (ургентными). Диуретическая активность длится 1,5 – 2 часа при парентеральном пути введения, 6– 8 часов при пероральном.

Под действием этих препаратов сильно увеличивается калийурез (возрастает в 2-5 раз), поэтому их следует назначать под прикрытием калийсодержащих препаратов: КI, калия оротат, аспаркам, а также производить лабораторный контроль за концентрацией калия в крови.

Гипокалиемия развивается довольно-таки быстро и имеет следующие признаки:

1. Быстрая утомляемость.
2. Мышечная слабость.
3. Аритмии.
4. Запоры.
5. Судороги.

В основе механизма действия лежит способность угнетать энергообеспечение (выработку АТФ) процесса реабсорбции Na^+ и Cl^- .

Фармакодинамика петлевых диуретиков.

1. Возможно развитие профузного диуреза, составляющего до 10 л в сутки, при применении в больших дозах препаратов, поэтому в неотстрых ситуациях петлевые диуретики целесообразно назначать в таблетированных формах.

2. На фоне введения петлевых диуретиков уменьшается выделение мочевой кислоты, что может спровоцировать обострение подагры.

Механизм действия ртутных диуретиков.

Ртутные диуретики представляют собой органические соединения ртути. Из-за высокой токсичности используются крайне редко, лишь при резистентности организма к другим современным диуретикам.

Механизм действия заключается в том, что ртуть является специфическим блокатором SH – групп, входящих в состав фермента сукцинатдегидрогеназы, который принимает непосредственное участие в процессе реабсорбции Na^+ и Cl^- .

Антагонисты альдостерона.

Это калийсохраняющие диуретики. Назначение их не требует контроля за уровнем калия в крови.

По химическому строению спиронолактон близок к минералокортикоиду – альдостерону, но эффект оказывает противоположный, а именно:

– усиливает выведение Na^+ и воды, но задерживает калий.

Побочные эффекты:

1. Дисменорея у женщин.
2. Геникомастия у мужчин.

ЛЕКЦИЯ 16

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ

Это группа препаратов, которые влияют на структурно-функциональное состояние форменных элементов крови и активность свертывающей системы крови.

Классификация.

I. Средства, стимулирующие синтез гемоглобина и эритропоэз.

1. Средства, стимулирующие синтез гемоглобина.

а) средства, применяемые при гипохромных анемиях:

– лактат железа; сульфат железа; ферковен; фербитол; феррум лек.

2. Средства, применяемые при гиперхромных анемиях (нормализующие эритропоэз):

– витамин В₁₂; цианокобаламин; фолиевая кислота.

3. Ингибиторы эритропоэза:

– препараты радиоактивного фосфора.

II. Средства, влияющие на лейкопоэз.

1. Стимуляторы лейкопоэза:

– натрия нуклеинат; пентоксил; метилурацил.

2. Ингибиторы лейкопоэза:

– меркаптопурин; метотрексат.

III. Средства, влияющие на свертывающую систему крови.

1. Антикоагулянты:

а) прямого действия – гепарин; гирудин;

б) непрямого действия – синкумар; фенилин; фепромарон.

2. Коагулянты – гемостатики:

– фибриноген; викасол; тромбин (местно).

IV. Средства, влияющие на фибринолиз.

1. Фибринолитики – стрептолиаза; стрептокиназа; целиаза:

– ингибиторы фибринолиза – кислота аминаокапроновая; амбен.

V. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов.

1. Средства, стимулирующие агрегацию тромбоцитов:
– кальция глюконат; кальция лактат; серотонина адипинат; адреналин; норадреналин.

2. Ингибиторы агрегации тромбоцитов:

– кислота ацетилсалициловая; пентоксифиллин (трентал).

Лечение гипохромных анемий.

Лечение проводится с помощью железа лактата, феррамида, фероплекса, феррум лека и других препаратов железа. Железо поступает в организм с пищей, особенно его много в гречневой крупе, кожуре картофеля. Всасывается железо в виде Fe^{2+} в тонком кишечнике, а затем транспортируется β_1 – глобулиновой фракцией в костный мозг и в депо – печень, селезенку. Выводится из организма с мочой, калом, потом. При нарушении всасывания в кишечнике препараты назначаются парентерально (такие как, фербитол, феррум лек).

Показания к применению препаратов железа:

1. Хронические кровотечения.

2. Беременность.

3. Нарушение всасывания железа в тонком кишечнике.

Лечение гиперхромных анемий.

Под действием алкилирующих ядов, радиации в кровь выходят незрелые формы эритроцитов, содержащие большое количество гемоглобина, что приводит к нарушению кровообращения. Это происходит из-за недостаточности пластического материала для построения стромы эритроцитов, то есть белка. Витамин B_{12} – цианокобаламин участвует в процессах трансметилирования, стимулирует синтез пуриновых, пиримидиновых оснований, синтез аминокислот. Являясь донатором SH – групп, участвует в восстановлении активных центров ферментов, улучшает обменные процессы.

Показания к назначению:

1. Заболевания печени.

2. Дистрофии.

3. Недоношенные дети.

4. Нарушение всасывания витамина B_{12} после резекции желудка и двенадцатиперстной кишки.

5. При питании только растительной пищей.

Витамин B_{12} вводят парентерально и никогда не комбинируют с другими витаминами, для избежания возникновения аллергических реакций.

Фолиевая кислота (В) способствует переходу мегалобластической формы анемии в нормобластическую.

Стимуляторы лейкопоэза

Показания к применению

1. Лейкопения.
2. Агранулоцитоз.
3. Лечение противоопухолевыми препаратами.
4. Лечение сульфаниламидами, антидиабетическими препаратами.
5. Последствия радиоактивного облучения.

Натрия нуклеинат, пентоксил наиболее эффективны в сочетании с иммуностимуляторами.

Средства, угнетающие лейкопоэз. Сюда относят все препараты, которые снижают синтез ДНК и РНК.

Антикоагулянты.

Прямого действия.

Гирудин является основным веществом слюны пиявки. В его состав входит большое количество аминокислот – глицин, лизин, цистеин, аспарагин, глютамин, серин и др. Он тормозит свертывание крови *in vivo* и *in vitro*. Гирудин применяется только парентерально, так как разрушается протеолитическими ферментами ЖКТ. При внутривенном введении активность наступает моментально и держится от 5 до 45 минут в зависимости от дозы. Выделяется с мочой. При местном применении оказывает противовоспалительное действие. С протромбином гирудин образует малодиссоциирующее соединение, что препятствует свертыванию крови.

Показания к применению.

1. Тромбоэмболическая болезнь.
2. Тромбофлебиты.
3. Язвы голени.

За 1 ЕД гирудина принимается такое количество, которое ингибирует 1 ЕД тромбина. Гирудин выпускается во флаконах, содержащих стерильный порошок, который готовится *ex tempore*.

И.П. Павлов обнаружил, что кровь, поступающая из печени в кровоток содержит вещество, которое снижает активность свертывающей системы крови. Впоследствии было высказано предположение, что это вещество печеночной природы. А в 1936 году было установлено, что оно содержится в тучных клетках Эрлиха, которые находятся в сосудах печени, легких, селезенки. Это вещество было названо гепарином.

Гепарин хорошо предупреждает образование тромбов, но его необходимо вводить внутривенно каждые 4 часа, поэтому стали искать средства более продолжительного действия, применяющиеся перорально. В 1948 году был синтезирован препарат дикумарин. Однако он обладал выраженной кумулятивной способностью, поэтому в 1952 году был синтезирован препарат неодикумарин. Его действие проявляется через 18-20 часов, более кратковременное, но снижена кумулятивная способность. Фибрин формирует сгусток, через некоторое время происходит рефракция этого сгустка и образование тромба.

Гепарин способен связываться с тромбином, протромбином и тромбопластином, и пока связь эта сохранена, кровь находится в жидком состоянии.

Свертыванию крови способствуют ионы Ca^{2+} , которые способны разрывать связи гепарина с протромбином, тромбином и тромбопластином. В итоге, под действием витамина К происходит образование конечного продукта 1 фазы – тромбина.

Процесс тромбообразования зависит также от превращения арахидоновой кислоты, входящей в состав клеточной оболочки, как тромбоцитов, так и эндотелия сосудов. Циклооксигеназа клеточных оболочек превращает арахидоновую кислоту в эндопероксиды, которые под действием простагландинсинтетазы превращаются в простагландин эндотелия, а под действием тромбоксансинтетазы – в тромбоксан тромбоцитов. Процесс синтеза этих продуктов в эндотелии и тромбоцитах скоординирован.

Ингибиторы или активаторы агрегации изменяют скорость образования или разрушения тромбоцитарного ц-АМФ. Большие количества тромбоцитарного АМФ ингибируют агрегацию и адгезию тромбоцитов (например, дипиридамола обратимо ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов, при этом увеличивается концентрация ц-АМФ, угнетается активность тромбоцитов, также как и под действием ацетилсалициловой кислоты).

Неповрежденный сосудистый эндотелий отталкивает тромбоциты, так как в нем находится большое количество простагландина, а у тромбоцитов и простагландина одинаковый заряд. Однако, ткани, находящиеся под интимой сосудов бедны простагландином и при повреждении сосудистой стенки тромбоциты под действием тромбоксана прилипают в этом участке и способствуют образованию тромба. В атеросклеротических бляшках не содержится простагландин, чем объясняется повышенная адгезивность тромбоцитов в этих участках.

Свободнорадикальное окисление (СРО) приводит к деструкции мембран клеток и выходу в кровоток фосфолипидов, обладающих тромбопластическими свойствами, следовательно, при синдроме СРО возникает активация свертывающей системы крови, снижается активность простациклина, повышается активность тромбоксана.

Гепарин – антикоагулянт прямого действия. Через 5 мин после в/в введения 100 ЕД гепарина активность свертывающей системы крови снижается в 3-4 раза. Однако действие препарата снижается уже к первому часу, а через 4 часа его действие практически не проявляется. Суточная доза не должна превышать 20 тыс. ЕД.

Антикоагулянты непрямого действия оказывают влияние на свертывающую систему крови только *in vivo*.

Они нарушают синтез протромбина, а, следовательно, с уменьшением количества протромбина уменьшается и концентрация тромбина.

Было установлено, что антикоагулянты непрямого действия по своему химическому строению очень напоминают витамин К. Поэтому при их введении в организм по принципу конкурентного антагонизма они вытесняют из реакции витамин К и образование тромбина становится невозможным. В клинике было установлено, что при увеличении введения витамина К восстанавливается свертывание крови.

Плазмин и другие протеолитические ферменты можно использовать в качестве фибринолитических средств. Уровень фибриногена в крови зависит от нормального функционирования печени. Повреждение паренхимы печени четыреххлористым водородом, заболевания печени уменьшают количество фибриногена в крови. Пища, богатая животным белком повышает содержание фибриногена в крови, а богатая углеводами, жирами, а также голодание приводят к снижению уровня фибриногена.

Свертывание крови и фибринолиз находятся в сбалансированном соотношении между собой. Одновременно с отложениями плёнки фибрина на интима сосудов происходит растворение этой плёнки в результате фибринолиза. Если фибринолиз превалирует, развивается геморрагический диатез, если снижен – развиваются склеротические изменения (например, отложение больших количеств фибрина после плеврита, перикардита, менингита, с последующим замещением этих масс соединительной тканью). Фибринолиз – это медленный процесс, поэтому необходимо обеспечить растворение образовавшегося фибрина в оптимальные сроки. Концентрация активаторов плазминогена бо-

лее высока в матке, в надпочечниках, в щитовидной железе, печени, селезёнке, в головном мозге.

Атеросклеротические изменения в сосудах можно предотвратить, повысив эндогенный фибринолитический потенциал введением протеаз извне. Внутримышечное введение не является заменой лечения антикоагулянтами, а представляет собой самостоятельную форму в терапии, которая позволяет сократить длительность течения острого тромбоза.

ЛЕКЦИЯ 17

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУНИТЕТ

Имунофармакология – раздел фармакологии, который изучает взаимодействие лекарственных средств и иммунной системы человека.

Основная задача иммунофармакологии – изучение влияния иммуноотропных препаратов на организм.

Имуноотропные препараты делят на:

1. Иммунодепрессанты.
2. Иммуностимуляторы (в том числе иммуномодуляторы).

Имуномодуляторы – это вещества, которые не изменяют нормальных показателей иммунитета. (Эффективность не доказана)

Сферы применения:

1. Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния.
2. Аутоиммунные заболевания.
3. Аллергические заболевания.

Виды иммунотерапии:

1. Заместительная. Применяется при инфекционных патологиях, представлена сыворотками и вакцинами.
2. Стимулирующая. Применяется для лечения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.
3. Угнетающая (депрессивная). Применяется при трансплантации органов и тканей для снижения реакции отторжения.
4. Комбинированная. В зависимости от стадии заболевания применяется иммуностимуляция или иммунодепрессия (например, лечение онкологических заболеваний).
5. Имуноадаптация – это комплекс мероприятий, направленный на оптимизацию иммунных реакций у практически здоровых людей, но с высоким риском развития хронических заболеваний.

Иммунодепрессанты – это препараты, которые подавляют реакцию организма в результате обратимого угнетения функций иммунокомпетентных клеток.

Классификация.

1. Малые иммунодепрессанты:
 - НПВС– нестероидные противовоспалительные средства– диклофенак, ибупрофен и др.
2. Средние иммунодепрессанты:
 - СПВС – стероидные противовоспалительные средства: *преднизолон и др.*
3. Большие иммунодепрессанты:
 - ПОП (противоопухолевые препараты).

Механизм действия.

Угнетают синтез белков, нуклеиновых кислот и процессов клеточного деления.

Общие свойства.

1. Характерен “синдром отмены”.
2. Отсутствие избирательного иммунодепрессивного действия.
3. Характерен выраженный угнетающий эффект на функции других быстро пролиферирующих клеток (клеток крови, слизистой оболочки, половых клеток).

Показания к применению:

1. Заболевания соединительной ткани, так называемые коллагенозы.
2. Хронический миокардит.
3. Аутоиммунные заболевания крови.
4. Цирроз печени.
5. Рассеянный склероз.
6. Псориаз.
7. Трансплантация органов.

Противопоказания.

1. Угнетение функции кроветворения.
2. Выраженная нефро– и гепатопатия.
3. Острые инфекции.
4. Беременность.

Иммуностимуляторы – это лекарственные средства, восстанавливающие функции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Для лечения первичных иммунодефицитных состояний иммуностимуляторы имеют второстепенную роль, а основная сфера их применения – вторичные ИДС. Вторичные ИДС обычно сопровождаются уменьшением количества лимфоцитов (как Т, так и В), их субпопуляций,

классов иммуноглобулинов, угнетением реакций неспецифического иммунитета.

Причины возникновения вторичных ИДС:

1. Вирусная инфекция (грипп, корь, инфекционный гепатит).
2. Бактериальные инфекции (холера, туберкулез).
3. Грибковые заболевания (в основном вызванные грибами рода *Candida*).
4. Опухоли лимфоретикулярной системы (лимфолейкоз, лимфосаркома).
5. Состояние гипопроотеинемии (при нарушении обмена веществ, выраженной нефро – и гепатопатии)
6. Применение ЛС, угнетающих лимфоидную ткань (иммунодепрессанты, антибиотики и антикоагулянты).
7. Тяжелые травмы, включая операции.
8. Стрессовые воздействия, особенно длительно повторяющиеся.
9. Дети и старики.
10. Синдром хронической усталости, который характеризуется следующими признаками:
 - хроническое утомление, не проходящее после отдыха.
 - снижение работоспособности как умственной, так и физической.
 - периодические депрессии.
 - частые ОРВИ.
 - субфебрильная температура.

Патогенез: нарушение взаимодействия нервной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной системы организма.

Классификация иммуностимуляторов.

1. Препараты бактериального происхождения:
 - пирогенал; – продигиозан; – натрия нуклеинат.
2. Препараты животного происхождения:
 - тималин; – тактивин; – спленин.
3. Препараты синтетического происхождения:
 - левамизол; – пентоксил; – метилурацил.
4. Препараты растительного происхождения:
 - адаптогены – препараты эхинацеи: иммунал, настойка эхинацеи; мумие;
 - кверцетин.
5. К средствам, стимулирующим иммунитет, относят также препараты интерферонов.

Выбор иммуностимулирующего средства.

1. Предпочтительно использовать малотоксичные препараты.
2. Препараты должны быть для перорального приема.
3. Должны обладать “мягким” иммуностимулирующим действием.
4. Предпочтительно назначать препараты в интермитирующем режиме.
5. Доза и длительность лечения должны подбираться индивидуально.
6. Необходимо учитывать при назначении “феномен маятника”, то есть в зависимости от дозы препараты могут оказывать иммуностимулирующее и иммунодепрессивное действие.

Критерии эффективности назначения иммуностимуляторов:

1. Состояние больного.
2. Показания клеточного звена иммунитета (количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций).
3. Показатели гуморального звена иммунитета (количество различных классов иммуноглобулинов).
4. Показатели неспецифического иммунитета.

Данные показатели рассматриваются в комплексе и обязательно в динамике.

Характеристика иммуностимуляторов.

Пирогенал.

Механизм действия: в его основе лежит способность повышать температуру тела за счет влияния на центральные звенья терморегуляции. Активизирует фагоцитоз, усиливает функции лейкоцитов и макрофагов, увеличивает выброс и продукцию эндогенного интерферона. Пирогенал дозируется в минимальных пирогенных дозах – МПД.

1 МПД – это такая доза препарата, которая при внутривенном введении кроликам приводит к повышению температуры тела на 0,6°C.

На курс используется 25-30 инъекций пирогенала. Первое введение приводит к повышению температуры тела, а последующие не должны.

Показания:

1. Туберкулез.
2. Хронические вялотекущие инфекции, особенно инфекции половых органов, в том числе лечение постгонорейных простатитов.

Побочные эффекты:

1. Повышение температуры тела.

2. Озноб, рвота, головная боль.

3. Боль в области поясницы.

Противопоказания:

1. Лихорадочные состояния.

2. Подозрение на вирусную инфекцию.

Зимозан.

Обладает иммуностимулирующим действием, а также стимулирует лимфо- и эритропоэз.

Показания:

1. Для лечения опухолей после применения химио- и радиотерапии, а также до начала терапии за 10 дней. Уменьшает побочные эффекты ПОП и эффекты от применения радиотерапии.

Натрия нуклеинат.

Представляет собой дрожжевую РНК.

Механизм действия: стимулирует клеточный иммунитет, причем особо усиливает функциональное состояние лимфоцитов. Стимулирует синтез нуклеиновых кислот, адениловых и циклических нуклеотидов. Увеличивает синтез различных классов иммуноглобулинов, стимулирует фагоцитоз.

Особенности:

1. Практически безвреден (можно применять при любых вторичных ИДС).

2. Нельзя комбинировать с антибиотиками, так как дрожжевая РНК, встраиваясь в геном микроорганизмов, повышает их антибиотикорезистентность.

3. Не изменяет нормальных показателей иммунитета.

Тималин.

Представляет собой тимусные пептиды из тимуса крупного рогатого скота.

Механизм действия:

1. Регулирует количество Т-лимфоцитов за счет повышения ц-АМФ.

2. Усиливает процессы дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов.

3. Нормализует дисбаланс между различными звеньями иммунитета.

Показания:

1. Осложненные перитониты.

2. Послеоперационный период (способствует быстрому заживлению ран и уменьшает количество послеоперационных осложнений).

3. Тяжелобольные (комбинированная терапия).

4. Лечение опухолей.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Спленин.

Механизм действия. В большей степени активизирует гуморальное звено иммунитета и усиливает процесс антителообразования. Оказывает детоксицирующее действие и повышает общестимулирующее действие на организм.

Левамизол.

Механизм действия: Способен имитировать действие тимусных пептидов. Эффект препарата более выражен на фоне значительного угнетения иммунитета.

Высокие дозы могут вызвать иммунодепрессию. Эффективен при комбинированном назначении с иммуностимуляторами.

Показания к применению:

1. Аутоиммунные заболевания.

2. Ревматический полиартрит.

3. Хронические инфекционные заболевания.

4. Лечение и профилактика вирусных инфекций.

Побочные эффекты: проявляются, как правило, в больших дозах.

1. Лейкопения.

2. Гриппоподобный синдром: головная боль, нарушение сна, повышение температуры тела.

3. Аллергические кожные заболевания.

4. Изменение вкусовых ощущений и обонятельные галлюцинации.

Правила приема:

1. Нельзя назначать с противоревматическими препаратами.

2. Запрещается употребление спиртных напитков.

3. Не применяется в период кормления грудью.

Препараты эхинацеи.

Механизм действия: стимулируют показатели неспецифического иммунитета – фагоцитарную активность гранулоцитов, усиливает синтез цитокинов, лизоцима и комплемента. Стимулирует лейкопоз, особенно угнетенный цитостатиками. Стимулирует выброс эндогенного интерферона, поэтому имеется выраженное противовирусное

действие, а также угнетает процессы ПОЛ (перекисного окисления липидов), обладая антиоксидантным действием.

Показания к применению:

1. Профилактика и лечение бактериальной и вирусной инфекции верхних дыхательных путей.

2. Вирусные инфекции.

3. Комбинированная терапия при длительном лечении антибиотиками и химиопрепаратами.

Иммунофармакологическая характеристика препаратов различных групп.

– препараты витаминов – аевит, аскорбиновая кислота – защищают клетки иммунной системы от разрушения.

– вобензим – разрушает иммунные комплексы в стенке сосудов.

– гепарин – является неспецифическим стимулятором иммунной системы, нормализует соотношение лимфоцитов.

– мефенамовая кислота – оказывает иммуномодулирующее действие.

– ноотропил – повышает количество Т- и В-лимфоцитов.

– глицерат (препарат солодки) – стимулирует кору надпочечников, обладает гипосенсибилизирующим и капилляроукрепляющим действием.

ЛЕКЦИЯ 18

СОЛИ ЩЕЛОЧНЫХ, ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ, КИСЛОТЫ, ЩЕЛОЧИ

Изотония – нормальный состав внутренней среды организма. Изотоническую среду создает хлорид натрия, который участвует также в синтезе ацетилхолина, соляной кислоты, желудочного сока.

Изоиония – постоянство состава ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Оптимальным является следующее соотношение ионов $100 \text{ Na}^+ : 2 \text{ Ca}^{2+} : 2 \text{ K}^+$. Такое же соотношение ионов и в морской воде.

Изогидрия – оптимальное значение pH органов и тканей, которое обеспечивает нормальную работу ферментных систем.

Изоволемия – соотношение между жидкой частью крови и поступающей жидкостью.

Na^+ содержится в организме в количестве 150 г. Представлен чаще натрия хлоридом, который обеспечивает на 0,6% $p_{\text{осм}}$ крови, а до 0,9% другие соли.

Количество NaCl в крови может резко колебаться в случаях:

1. Усиленного потоотделения.
2. Диареи.
3. Рвоты.
4. Ожогов.
5. Полиурии.
6. Снижения функции коркового вещества надпочечников.

Клиника дефицита NaCl:

1. Спазм гладкой мускулатуры.
2. Угнетение ЦНС.
3. Расстройство кровообращения.
4. Судороги скелетной мускулатуры.

Избыток NaCl проявляется:

1. Нарушением детоксицирующей функции печени.
2. Задержкой роста и развития.
3. Стимуляцией развития атеросклероза.
4. Увеличением выведения ионов калия из организма.
5. Увеличением риска заболевания гипертонической болезнью.
6. Жаждой.
7. Никтурией.

Изотонический раствор NaCl – 0,9% применяется для промывания полостей, слизистых оболочек глаз, дыхательных путей; для введения лекарственных средств может быть использован как плазмозамещающая жидкость. Жидкость Петрова – 1,5% NaCl + 10% цельной крови – кровезамещающий раствор.

Гипертонический раствор – применяется для удаления гноя из раны, в микроклизмах для удаления у тяжелобольных из толстого кишечника шлаков, азотистых соединений, вызывая дефекацию. Растворы NaCl могут снижать гиперемиию, воспаление, экссудацию. Способны повышать активность свертывающей системы крови, но другие соли Na (например, цитрат натрия) снижает активность свертывающей системы крови за счет связывания ионов Ca^{2+} .

K^+ содержится в количестве 250 г, при этом 3 г во внеклеточной жидкости, а остальное во внутриклеточной среде.

Физиологическая роль ионов K^+ :

1. Передача нервных импульсов.
2. Участвует в синтезе ацетилхолина.
3. Повышает тонус симпатической нервной системы.
4. Участвует в мышечном сокращении.
5. Необходим для поддержания мышечной автоматии.
6. Как мочегонное (ацетат калия) – под влиянием K^+ белки теряют способность к набуханию, то есть к задержке воды, поэтому вода выделяется через паренхиму почек.
7. Соли K^+ замедляют развитие атеросклероза.
8. KCl может уменьшать некротизированную зону при ишемической болезни сердца, расширяет коронарные сосуды, нормализует метаболические процессы в миокарде.

Соли Ca^{2+} – содержатся в количестве 1400 г и в большинстве находятся в костной ткани, в крови – 10 мг %. При острой недостаточности Ca^{2+} его количество в крови снижается до 6-7 мг % и выражается развитием судорог поперечно-полосатой мускулатуры, а при содержании 5 мг % развивается коматозное состояние.

Первая помощь при острой недостаточности Ca^{2+} :

1. Внутривенное введение CaCl_2 .
2. Введение паратиреоидина.
3. Введение витамина D.

Суточная потребность в Ca^{2+} – 150 г. Необходимые условия для всасывания Ca^{2+} из кишечника:

1. Нейтральная или слабокислая среда.
2. Соотношение солей K^+ и фосфора 1:2.
3. Витамин D.
4. Отсутствие жирных кислот.

Применение растворов CaCl_2 :

1. Для снижения проницаемости мембран (экссудативные воспаления, аллергические заболевания – крапивница, бронхиальная астма, отек Квинке).

2. Ускорение свертывания крови.
3. Седативное действие на ЦНС.
4. Противотуберкулезное действие (кальцификация каверн).
5. Синергизм кальция с сердечными гликозидами.

Соли Mg^{2+} (2-3,5 г).

Применение:

1. Купирование судорог (при столбняке, холере, отравлении стрихнином).

2. Слабительное действие. При снижении содержания в организме ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} происходит задержка Na^+ .

Соли Ba^{2+} : водорастворимые и водонерастворимые.

Смертельная доза водорастворимых солей бария – 0,8 г, смерть наступает от паралича дыхательного центра. При поступлении в организм:

- потеря сознания;
- повышение АД;
- сердечные аритмии;
- мышечное дрожание.

Помощь: перевод водорастворимого соединения в водонерастворимое (BaSO_4) с помощью сернокислой магнезии.

Действие кислот на примере HCl .

Местное действие:

- слабые растворы – вяжущее;
- более сильные растворы – прижигающее;

сильные – коагуляционный некроз с образованием плотного струпа.

Роль HCl в организме:

1. Обеспечивает необходимое оптимальное значение pH для работы ферментов желудочного сока.
2. Секреторно-моторная функция.
3. Противогнилостное, противобродильное, антимикробное действие.

Помощь при отравлении кислотами:

1. Введение солей, имеющих щелочную среду при гидролизе (NaHCO_3 , но выделяется много CO_2 , что способствует повышению давления в просвете желудка и при язве и эрозии может вызвать перфорацию и перитонит).
2. Применение окиси магния: $\text{MgO} + \text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 \downarrow + \text{H}_2\text{O}$
3. После промывания желудка – обволакивающие средства.
4. Для обезболивания – морфин.

Щелочи.

Местное действие:

– концентрированные щелочи – коликвационный некроз. Некроз более глубокий. Восстановление более длительное.

– резорбтивное действие, на примере NaOH: при отравлении щелочами:

- повышение щелочных резервов,
- снижение возбудимости дыхательного центра,
- реакция мочи щелочная (выведение).

При дальнейшем поступлении щёлочи в организм развивается некомпенсированный алкалоз:

- тошнота; снижение аппетита,
- рвота,
- раздражительность; беспокойство; сильные головные боли,
- судороги скелетных мышц; тетания,
- повышение температуры,
- повышение рефлексов,
- гиперестезия (повышение чувствительности),
- замедление дыхания,
- головокружение,
- кома,
- смерть.

Отравление щелочами:

– некрозы слизистой ротовой полости и желудка, глотки и пищевода; рвота; диарея; перитонит; угроза возникновения шока.

Помощь:

- органические кислоты (2-3% молочные или лимонная кислота);
- обволакивающие средства;
- изотонический раствор NaCl в больших количествах;
- вдыхание CO₂.

Показания к применению щелочей (в виде солей, имеющих щелочную среду вводимых растворах – NaHCO₃, CH₃COOK, буры и т.п.):

– заболевания, которые сопровождаются повышенным ацидозом: сахарный диабет, инфекционные заболевания, после хирургических операций, высокая кислотность желудочного сока, гипертоническая болезнь, почечная гипертензия, хроническая почечная недостаточность.

Эффект действия связан с выделением большого количества Na⁺ и Cl⁻, увеличением осмотического диуреза.

Усиливают действие препарата раувольфии.

Вводят:

- внутривенно;
- перорально;
- ректально в виде свечей;
- клизмы;
- местно 2% раствор для промывания, полоскания.

ЛЕКЦИЯ 19

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРЕНИЕ

Объем продаж средств, действующих на ЖКТ, находится в мире на 4 месте после противомикробных, СС и средств, действующих на ЦНС. Максимальный объем – противоязвенные средства, далее средства от изжоги, препараты для лечения гастрита, стимуляторы моторики ЖКТ, антидиарейные средства. Ранитидин долгое время был лидером продаж, затем омепразол. Циметидин – 154 место в рейтинге продаж ЖКТ.

Противорвотные средства (антиэметические)

Для устранения рвоты, в зависимости от ее происхождения, назначают разные ЛС.

Классификация

1. Блокаторы М-холинорецепторов – используются при перевозбуждении лабиринтного аппарата. Вестибулярная рвота (воздушная, морская болезнь, болезнь Миньера, вегетососудистая дистония, расстройство мозгового кровообращения). Блокируют М-холинорецепторы в рвотном центре и в периферических лабиринтных структурах. **Скополамин**, таблетки «Аэрон» (содержит скополамин и гиосциамин – левовращающийся изомер атропина). Обладает седативным действием. Назначают профилактически за 1 час до поездки или в лечебных целях 3-4 раза в день.

2. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов 1 поколения – **димедрол, дипразин**. Блокируют гистаминовые рецепторы в рвотном центре и лабиринте. Обладают М-холиноблокирующими седативным действием. Применение и назначение как у 1 группы.

Комбинированный препарат – Меклозин (бонин) – обладает одновременно М-холиноблокирующим и гистаминоблокирующим действием. Таблетки для жевания или обычные. Назначение то же + рвота при лучевой терапии и беременности. Действует 24 часа, по-

этому назначается 1 раз в день. При приеме со средствами, угнетающими ЦНС, усиливается седатация. Ингибиторы МАО усиливают холиноблокирующие эффекты. Нежелательные эффекты: сонливость, сухость, утомляемость, нарушение зрения, редко – рвота. У пожилых – гипотония. У детей – больше М-холиноблокирующие эффекты, стимуляция ЦНС (галлюцинации, судороги).

3. Блокаторы дофаминовых D_2 -рецепторов:

– **Антипсихотические средства** (нейролептики) – блокируют D_2 -рецепторы пусковой зоны рвотного центра, обладают антипсихотическим и нейролептическим действием, что является нежелательным действием. + Обладают М-холиноблокирующим действием, адreno-блокирующим действием (устраняют спастическое действие катехоламинов на пилорический сфинктер у детей раннего возраста). *Применение:* центральная рвота (при лучевой болезни, при химиотерапии цитостатиками, тяжелый пилороспазм у детей раннего возраста (1-2 месяца) с рвотой, срыгиванием, отставанием в весе), при рвоте беременных (гестоз 1 половины) нежелательно – тератогенный эффект.

1) производные фенотиазина – тиэтилпиразин (торекан), хлорпромазин (аминазин), этапиразин, тифтазин. Тиэтилпиразин обладает выраженным противорвотным действием.

2) производные бутирофенона – галоперидол.

3) производные бензамида и бензамидоподобные средства – метоклопрамид (церукал, реглан), бромоприд, диметрамид, домперидон (мотилиум), цисаприд (координакс) – механизм действия:

1. Блокируют D_2 -рецепторы пусковой зоны, в больших дозах блокируют S_3 -рецепторы пусковой зоны (центральное действие).

2. Являются регуляторами гастродуоденальной моторики – являясь агонистами S_4 -рецепторов (периферическое действие). Агонисты-антагонисты (один вид рецепторов стимулируют, другой блокируют). Повышают тонус нижнего сфинктера пищевода, устраняя желудочно-пищеводный рефлюкс, усиливают сокращения желудка и кишечника, восстанавливают активность водителя ритма желудка, ускоряет опорожнение желудка, таким образом устраняя тошноту и рвоту.

Фармакокинетика

Внутрь после еды, в тяжелых случаях парентерально. Таблетки не разжевывают. Всасывается через 40-120 минут. Период полуэлиминации 2-4 часа. Выводится почками. **Домперидон** плохо проходит через

ГЭБ, **координакс** не проходит через ГЭБ, поэтому их эффект за счет периферического механизма действия.

Нежелательные эффекты:

1. Сонливость, шум в ушах, сухость во рту (за счет центрального действия);

2. Экстрапирамидные расстройства.

Показания к применению:

1. Тошнота и рвота центрального происхождения (после наркоза, отравление лекарственными препаратами – сердечными гликозидами, агонистами дофамина (леводопа, бромокриптин), химиотерапия цитостатиками, лучевая терапия, редко – гестоз беременных).

2. Тошнота и рвота, связанная с раздражением слизистой желудка – язвенная болезнь, гастрит, рак, уремия.

3. Гастроэзофагальный рефлюкс, пилороспазм, срыгивание у детей (когда неэффективны ...), эзофагит.

4. Гастропарез (при задержке эвакуации содержимого из желудка).

5. Гипотония и атония кишечника (лечение хронического запора).

4. Блокаторы серотониновых S_3 -рецепторов – трописетрон (новобан), ондансетрон (зофран), гранисетрон (китрил) – блокируют рецепторы в пусковой зоне и на периферии в ЖКТ.

Фармакокинетика: **Трописетрон** – внутрь натошак за 1 час до еды или внутривенно. Максимальная концентрация через 3 часа. Скорость элиминации различна. У лиц с высоким уровнем трансформации 8% выделяется с мочой в неизменном виде. Продолжительность действия 24 часа (1 раз в день). **Ондансетрон** – 2-3 раза в день, активность меньше.

Нежелательные эффекты:

1) головная боль, головокружение, зрительные галлюцинации;

2) обстипация, боли в животе, диарея;

3) повышение печеночных проб (трансаминаз);

4) коллапс, остановка сердца.

Показания к применению – центральная рвота и тошнота:

1) лучевая или химиотерапия;

2) послеоперационная тошнота и рвота.

5. Глюкокортикоиды – центральная рвота.

6. Местные анестетики (анестезин) – подавляют чувствительность корня языка при ФГС и прочих манипуляциях, слизистой оболочки желудка – гастрит, проглоченный наркоз

Ферментные средства:

1. Однослойные содержат панкреатин (панцитрат, пангрол, пролипаза, зимет, креон, панкреатин). У одних есть защитное покрытие, у других – нет (тогда перед едой – со щелочью). Наш панкреатин из поджелудочной железы убойного скота, содержит трипсин (расщепляет белок), амилазу (крахмал), липазу (жиры):

– содержат панкреатин и компоненты желчи (панкурмен);

– содержат панкреатин, компоненты желчи и гемицеллюлозу (дигестал, фестал, мезим).

2. Двуслойные: панкреатин, желчную кислоту, аминокислоты и соляную кислоту (панзинорм). Содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота. Внутренний слой – кислотоустойчивый – распадается в кишечнике.

3. Трехслойные таблетки не раскусывать. Перед, во время или сразу после еды. Применение: хронический панкреатит, заболевания печени (гепатиты), холецистит, хронический энтероколит, гипоацидный гастрит, энзимопатия, операции на желудке и кишечнике, при расстройствах пищеварения, связанных с нарушением диеты.

ЛЕКЦИЯ 20

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Гистамин был открыт и синтезирован в начале XX века. Вскоре была установлена его роль в развитии аллергических реакций. Еще в 1910 г. было показано, что внутривенное введение гистамина вызывает расширение сосудов и бронхоспазм. Позднее было установлено, что эти эффекты Г опосредуются через H1-рецепторы. Первые препараты были получены в 40-х г прошлого века, многие используются по сей день. Г – это естественный амин, синтезируемый из аминокислоты гистидина, и содержащийся в тучных клетках (90%) и базофилах (10%) в неактивной связанной форме. В ЦНС гистамин находится в пресинаптических окончаниях гистаминергических нейронов и является нейромедиатором.

Механизм действия. Существуют 1,2,3 рецепторы. Воздействуя на H1-рецепторы, Г активирует в клеточной мембране фосфолипазу С, расщепляющую фосфатидилинозитол с освобождением инозитол-3-фосфата и диацетилглицерола, способствующих освобождению кальция из ретикулума гладкомышечных клеток, что приводит к сокращению.

Воздействуя на H2-рецепторы, Г активирует аденилатциклазу, увеличивается содержание цАМФ.

H3-рецепторы в ЦНС, пресинаптические, при их возбуждении снижается высвобождение из нервных окончаний ряда медиаторов.

H1-рецепторы: сокращение гладкой мускулатуры бронхов, артериол, венул, кишечника, матки. Возникает бронхоспазм, ограничивается возврат крови к сердцу, уменьшается сердечный выброс и МОК, усиливается трансудация жидкой части плазмы, сгущается кровь, уменьшается ОЦК, понижается АД, кожный зуд, жжение и боль (раздражение чувствительных рецепторов кожи).

Либраторы гистамина – **Блокаторы H2-рецепторов**, морфин, кодеин, омнопон, этанол, рентгеноконтрастные вещества, атропин, тубокурарин. Псевдоаллергические реакции.

Блокаторы H1 являются неоднородной группой, отличающейся по строению, фармакокинетике и фармакодинамике.

Делятся на 3 поколения: 1 – в 40-х годах, 2 – в начале 80-х, 3 – в 90-х. Блокаторы H1 обладают высокой блокирующей активностью, поэтому основанием для выделения поколений послужили особенности ФК и ФД.

Первое поколение является конкурентными блокаторами рецепторов. Эффект их обратим и зависит от концентрации препарата в плазме. Кроме этого, они имеют в большинстве более короткую продолжительность действия и блокирующее влияние на другие рецепторы (неизбирательность) – N-рецепторы ганглиев (димедрол), М-холиноблокада (дипразин, супрастин), альфа-блокада (дипразин). Проникают в ЦНС и вызывают седативный или снотворный эффект. Их нельзя назначать водителям, они влияют на учебу, не сочетаются с алкоголем и др. Раздражающее и анестезирующее действия в месте введения. Может развиваться привыкание при длительном применении, препараты чередовать. Индуцируют микросомальные ферменты печени (димедрол и супрастин) – привыкание:

- дифенгидрамин (димедрол, бенадрил);
- прометазин (дипразин, пипольфен);
- хлоропирамин (супрастин);
- мебгидролин (диазолин);
- клемастин (тавегил);
- фенкарол (квифенадин).

Извращенная реакция на димедрол – возбуждение, что связано с абсолютной или относительной передозировкой.

Второе поколение связывается с рецепторами медленно и неконкурентным способом и гистамин не вытесняет эти препараты из связи с рецептором. Они подвергаются активной биотрансформации в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Являются липофобными. Эти препараты обычно с большой продолжительностью действия, не влияют на ЦНС и на другие рецепторы. Могут влиять на серотониновые рецепторы, что полезно при аллергии (астемизол). Фексофенадин разрешено применять у пилотов. Благодаря лучшей переносимости их можно применять в более высоких дозах и длительно:

- лоратидин (klarитин);
- терфенадин (бронал, телдан);
- астемизол (гисманал);
- акривастин (семпрекс);
- цетиризин (зиртек);
- левокабастин (ливостин);

- зеластин (аллергодил, ринопласт);
- эбастин (кестин).

К третьему поколению отнесены активные метаболиты препаратов второго поколения, практически не подвергающиеся биотрансформации в печени:

- фексофенадин (телфаст);
- дезлоратидин.

Классификация по химическому строению:

- этаноламины – димедрол, тавегил;
- этилендиамины – супрастин;
- фенотиазины – дипразин;
- хинукледины – фенкарол;
- тетрагидрокарболины – диазолин;
- пиперидины – терфенадин, лоратидин.

Показания: аллергия (димедрол и тавегил, к пр. фенотиазина относятся антипсихотические средства (аминазин и пр.), следовательно, при аллергии на эту группу нельзя назначать дипразин). К группе этилендиаминов относится эуфиллин, следовательно не применять супрастин.

Механизм действия: у всех блокада рецепторов (конкурентная и неконкурентная) + у фенкарола – активирует в тканях гистаминазу, которая разрушает гистамин, поэтому его продолжительность несколько больше, чем у димедрола, 8 часов. Супрастин уменьшает высвобождение Г из тучных клеток и увеличивает связывание Г с белками плазмы крови.

Фармакокинетика

Вводят внутримышечно, внутривенно капельно или внутрь. П/к не вводят – раздражающее действие (кроме тавегила). Хорошо всасываются в ЖКТ. Действие проявляется через 30 мин. Биоусвояемость 1 поколения 40%. Биотрансформируются в печени под действием цитохрома P450 путем метилирования. Поэтому не назначать вместе с макролидами и кетоконазолом или при нарушенной функции печени. Второе поколение – биоусвояемость 95%, мало подвергаются пресистемной элиминации, а метаболиты сохраняют активность. Третье поколение не подвергается биотрансформации, так как являются метаболитами второго поколения и выводятся в неизменном виде (5% трансформируется). Связь с белками плазмы 90%. Максимальная концентрация через 2 часа. 1 поколение короткие 3-4 раза, тавегил -2 раза, диазолин – до 2 суток. Второе и 3 поколение 1-(2) раза в сутки. Хорошо прони-

кают в разные ткани (2 поколение лучше, чем первое). Но 2 поколение за счет химической структуры не проникает в ЦНС (кроме цетиризина 10%). Из 1 поколения диазолин не проникают в ЦНС. Цетиразин выводится в неизменном виде с мочой и желчью (коррекция доз при почечной недостаточности).

Применение:

1. Аллергические реакции немедленного типа (ринит, конъюнктивит, крапивница, кожный зуд, атопический дерматит, сенная лихорадка, ангионевротический отек), но не анафилактический шок.

2. Заболевания с повышенным выделением гистамина (нефрит, миокардит) – не имеют самостоятельного значения.

3. Вестибулярная рвота, центральная рвота, вызванная морфином (наркотическими анальгетиками) и послеоперационная (наркоз) – но мало эффективны.

4. Для профилактики аллергии перед введением рентгеноконтрастных веществ или гистамина перед исследованием желудочной секреции.

5. Седативное и снотворное – редко, не используются самостоятельно.

6. Пермедикация – усиливают действие средств для наркоза и профилактика ПД, вызванных выделением Г во время операции.

Применение при БА малоэффективно, т. к. большую роль в возникновении бронхоспазма играет не Г. При приступе астмы не эффективны, так как Г уже выделился.

Побочные действия:

1. Угнетение ЦНС (атаксия, звон, двоение), У второго поколения – цетиризин.

2. М-блокада (сухость и пр.).

3. Дипразин – гипотония.

4. Раздражение ЖКТ (рвота, тошнота, боли) – после еды.

5. Терфенадин, астемизол, эбастин – кардиотоксическое действие. Блокада К-каналов, задержка реполяризации желудочков, удлинение интервала Q-T, полиморфные ЖЭ и тахикардия могут привести к смерти, поэтому в ряде стран применение их запрещено или ограничено. Лоратадин и 3 поколение не оказывают такого действия.

6. Астемизол – повышение аппетита.

7. Привыкание – у 2 поколения медленнее, у 1 поколения на 5-7 сутки (чередуют каждые 5 дней или назначать 2 поколение при длительном лечении).

8. Аллергия (также на 5-7 сутки).

Дети:

1. Хорошо проникают в молоко и угнетают ЦНС.

2. Могут вызвать возбуждение ЦНС и судороги.

3. Тремор и диарея (фетотоксичность – димедрола).

H₂-гистаминовые блокаторы. Слизистая желудка, кардиомиоциты и пейсмекеры (тахикардия, увеличение силы), тучные клетки, базофилы (угнетение дегрануляции, саморегуляция выделения Г), нейтрофилы, Т-лимфоциты, нейроны ЦНС, угнетение сократительной активности миометрия, снижение тонуса артериол.

Делятся на 3 поколения. Больше избирательность действия, меньше ПД, больше продолжительность действия.

1 – циметидин (гистодил, тагамет, беломет, циномет).

2 – ранитидин (зантак, гертокалм, ранисан).

3 – фамотидин (гастер, ульфаамид, гастросидин, квамател), низатидин (аксид, низакс), относят к следующему поколению – роксатидин (алтат) – но нет еще полной клинической оценки.

По химическому строению пр. имидазолина (похожи на Г).

Фармакодинамика

Блокируют рецепторы конкурентно. Сродство выше у 2, 3 поколения. Следовательно, последние назначаются в меньших дозах. Подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты. Увеличивают продукцию простогландина E₂ – цитопротективный эффект. Устраняют боль, изжогу, ускоряют заживление. Блокируя рецепторы на тучных клетках они способствуют выделению Г. Могут давать брадикардию или гипотонию.

Фармакокинетика

Внутрь или внутривенно капельно или болюсно. Биоусвояемость 50 (ранитидин, фамотидин) – 70 (циметидин)%. Связь с белками крови 20%. Максимальная концентрации через 1-2-3 часа (фамотидин). Слабо липофильны. Проходят через плацентарный барьер, в молоко. Циметидин проникает в ЦНС, остальные мало. Продолжительность действия:

циметидин – 6 часов (3 р. после еды и на ночь);

ранитидин – 8-12 часов (2р. за 30 мин до еды и на ночь);

фамотидин – 12-24 часа (1 раз на ночь).

Биотрансформация в печени:

значительно – циметидин;

ранитидин – меньше;

фамотидин не изменяется.

Поэтому при печеночной недостаточности назначают с осторожностью. При почечной недостаточности корригируют дозу.

Побочные действия:

1. Больше у циметидина на H_2 в ЦНС (утомляемость, головная боль). Новорожденные и пожилые – дезориентация, диплопия, дизартрия, галлюцинации, судороги.

2. На H_2 в тучных клетках – псевдоаллергические реакции – диарея, кожная сыпь.

3. Блокада андрогеновых рецепторов (импотенция, нарушение половой функции, при беременности – адено-генитальный синдром). Снижение секреции гонадотропных гормонов и увеличение пролактина (гинекомастия, галакторея, задержка полового развития мальчиков).

4. Угнетение микросомальных ферментов печени. Повышение уровня печеночных трансаминаз.

5. На H_2 в клетках крови – лейкопения, тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия.

6. Внутривенно – гипотония, брадикардия, аритмия.

7. Синдром отмены – отменять постепенно.

8. Длительное изменение среды желудка располагает к канцерогенезу:

– ранитидин – нет блокады андрогеновых рецепторов, угнетение микросомальных ферментов в меньшей степени, нет синдрома отмены.

– фамотидин и низатидин редко псевдоаллергические реакции.

Дети (циметидин)

1. Нарушается половое созревание у подростков.

2. П/п – беременность, могут вызвать тератогенный эффект или недоношенность.

3. П/п – лактация, увеличение молочных желез у детей.

4. До 7 лет не назначают, низатидин – до 15 лет.

У мужчин на сперматогенез (мутагенное действие).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харкевич, Д. А. Фармакология: учеб. / Д. А. Харкевич. – 10-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
2. Харкевич, Д. А. Основы фармакологии учеб. / Д. А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 714 с.
3. Арушанян, Э. Б. Хронофармакология на рубеже веков / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, : Изд-во СтГМА, 2005. – 576 с.
4. Регистр лекарственных средств России. РЛС Доктор.: справ. / под ред. Г. Л. Вышковского. – М.: РЛС-Медиа, 2009. – Вып. 14. – 928 с.
5. Бертрам, Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. / Г. Бертрам, Катцунг; под ред. Э. Э. Звартау. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Бином. 2007. – Т. 1. – 648 с.
6. Бертрам, Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. / Г. Бертрам, Катцунг ред. Э. Э. Звартау. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Бином. 2008. – Т. 2. – 774 с.
7. Венгеровский, А. И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров / А. И. Венгеровский. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ИФ «Физико-математ. лит-ра», 2007. – 702 с.
8. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
9. Общая и частная фармакология : учеб.-метод. указания для студентов 3-го курса лечеб. фак-та. – Ставрополь, 2014. – 175 с.
10. Фармакология : руководство к лаб. занятиям : учеб. пособие для вузов / под ред. Д. А. Харкевича. – 5-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ЛЕКЦИЯ 1. Фармакология, предмет, задачи, разделы	5
ЛЕКЦИЯ 2. Фармакокинетика	10
ЛЕКЦИЯ 3. Общие понятия фармакологии	15
ЛЕКЦИЯ 4. Частная фармакология. Средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему	23
ЛЕКЦИЯ 5. Наркотические анальгетики	28
ЛЕКЦИЯ 6. Ненаркотические анальгетики	32
ЛЕКЦИЯ 7. Противозипептические и противопаркинсонические средства ..	36
ЛЕКЦИЯ 8. Психотропные средства. Нейролептики. Соли лития	41
ЛЕКЦИЯ 9. Транквилизаторы. Седативные средства. Антидепрессанты. Психостимуляторы	45
ЛЕКЦИЯ 10. Ноотропные средства. Адаптогены. Актопротекторы	51
ЛЕКЦИЯ 11. Средства, применяемые при коронарной недостаточности	56
ЛЕКЦИЯ 12. Аналептики. Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания	59
ЛЕКЦИЯ 13. Сердечные гликозиды	65
ЛЕКЦИЯ 14. Гипотензивные средства	69
ЛЕКЦИЯ 15. Мочегонные средства. Диуретики. Салуретики	73
ЛЕКЦИЯ 16. Средства, влияющие на свертывающую систему крови	78
ЛЕКЦИЯ 17. Лекарственные средства, влияющие на иммунитет	84
ЛЕКЦИЯ 18. Соли щелочных, щелочноземельных металлов, кислоты, щелочи	91
ЛЕКЦИЯ 19. Средства, влияющие на пищеварение	96
ЛЕКЦИЯ 20. Антигистаминные средства	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

Учебное издание

ФАРМАКОЛОГИЯ

Курс лекций

Составители:

Ирина Ивановна Магурян

Ольга Иннокентьевна Новикова

Издается в авторской редакции

Подписано в печать 29.03.16.

Формат 60x84/16. Уч.-изд. л. 7,0. Усл. печ. л. 6,75. Тираж 100 экз.