

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**  
Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования

---

Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии

**Прокофьева Л.В., Долгова Е.С.**

**Методические указания по организации и выполнению  
практических занятий и самостоятельной работы студентов по  
дисциплине «Фармакология» по направлению 31.05.01 «Лечебное  
дело»**

Ульяновск, 2020


## ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние десятилетия произошло взрывообразное развитие фармакологии. Были созданы десятки тысяч новых высокоэффективных лекарственных средств, пересмотрены и заново изучены механизмы действия известных фармакологических препаратов. В настоящее время с помощью существующего арсенала лекарственных средств возможно проводить лекарственную регуляцию почти всеми жизненными функциями человека.

Фармакология закладывает основы фармакотерапии в клиническом мышлении врача, поэтому знания и умения, полученные при изучении данной дисциплины, необходимы для врача любой специальности, а также провизору, который без труда должен различать виды и группы препаратов, разбираться в их составе, дозировках и правилах применения.

При изучении фармакологии студенту предстоит усвоить большой объем разнообразной информации о фармакокинетике, фармакодинамике, показаниях и противопоказаниях к применению, побочных эффектах различных групп лекарственных средств, знакомство с которыми предусмотрено учебной программой. Студент также должен овладеть навыками выписывания медикаментозных средств в различных лекарственных формах. Для помощи в решении этих трудных и ответственных задач и предназначено данные методические рекомендации.

Настоящие методические рекомендации написаны с соблюдением ряда принципов: в каждой теме сформулированы цели обучения, представлены вопросы для самоподготовки и рецептурные задания по фармакотерапии, приближенные к практической деятельности врача; по структуре и содержанию соответствует программе по фармакологии для студентов высших учебных заведений и государственным образовательным стандартам высшего образования.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

## Занятие 1

### Введение в фармакологию. Общие вопросы фармакокинетики.

**Цель занятия:** Ознакомиться с понятием фармакологии как науки, ее задачами, положением среди других медицинских дисциплин, основными этапами развития, а также с принципами изыскания новых лекарственных средств. Изучить основные понятия фармакокинетики лекарственных препаратов, явления, наблюдаемые при комбинированном и повторном введении препаратов, принципы дозирования, виды основного и побочного действия лекарственных средств.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Предмет и задачи фармакологии, ее место среди других медицинских дисциплин.
2. Основные этапы развития фармакологии. Известные отечественные фармакологи.
3. Государственная фармакопея.
4. Принципы испытания новых лекарственных средств.
5. Понятие о фармакокинетики, основные этапы фармакокинетического процесса.
6. Механизмы всасывания лекарственных веществ. Факторы, влияющие на всасывание.
7. Понятие о биодоступности лекарственных средств.
8. Способы энтерального пути введения лекарственных препаратов.
9. Способы парентерального пути введения лекарственных веществ.
10. Сравнительная характеристика путей введения лекарственных веществ.
11. Распределение лекарственных веществ в организме. Биологические барьеры. Депонирование.
12. Химические превращения лекарственных веществ в организме (биотрансформация, метаболизм), их значение.
13. Пути выведения лекарственных препаратов из организма.
14. Понятие константы скорости элиминации, периода полужизни и клиренса.
15. Фармакологическое значение липофильности и гидрофильности лекарственных веществ.

## ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ.

### ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

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

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


**Фармакодинамика** изучает биологические эффекты, вызываемые данными веществами, а также локализацию и механизмы их действия.

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

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

Примеры.

1. Для большинства антигипертензивных средств наиболее эффективен их прием в 15—17ч (в это время начинается подъем АД с максимумом в 18-20 ч).

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

2. Прием фуросемида у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью вызывает максимальный диурез в 10 ч, наибольшее выделение калия - в 17 ч, натрия - в 13 ч.

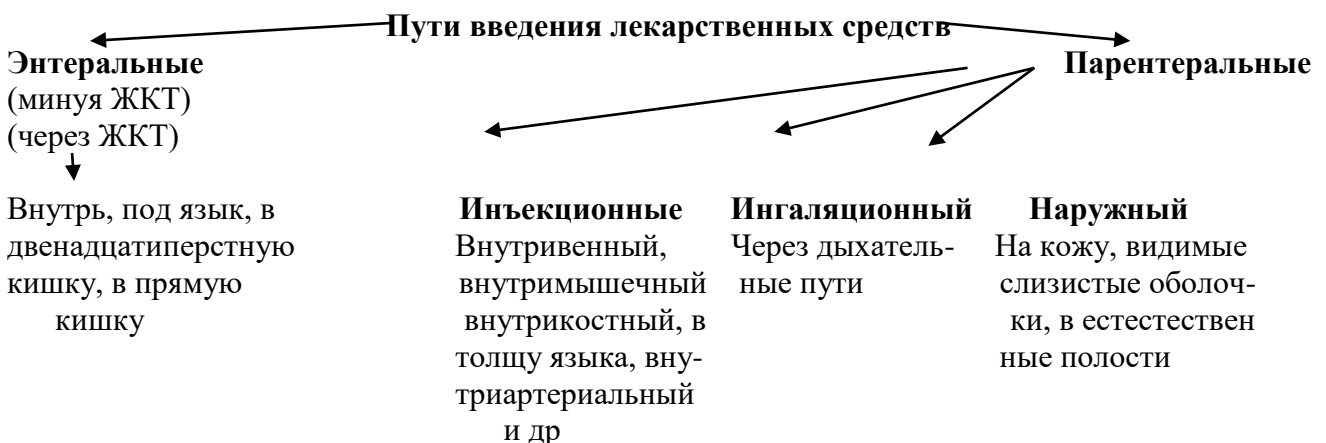
Прием глюкокортикоидов у больных болезнью Аддисона должен быть в 7 и 12 ч, с бронхиальной астмой - в 8 и 15 ч (в это время выраженность побочных эффектов минимальна).

**Основные виды действия лекарственных веществ** - прямое, рефлекторное, местное, резорбтивное, главное и побочное, избирательное, по направленности (тонизирующее, стимулирующее, седативное, угнетающее, парализующее), обратимое и необратимое, токсическое.

**Факторы, определяющие действие фармакологических веществ в организме:**

- **со стороны живого организма** - пути введения лекарственных средств (схема 1), пол, возраст, масса тела, уровень функционирования физиологических систем, генетические особенности, патологические состояния, характер питания, беременность, употребление алкоголя, табакокурение;
- **со стороны химического агента** — химическое строение, количество, физико-химические свойства (растворимость, агрегатное состояние, дисперсность и т.д.), лекарственная форма, повторность введения, частота и длительность воздействия, комбинация с другими лекарственными препаратами;
- **факторы внешней среды** - время года, суток, климатические и метеорологические условия и т.д.

**Схема 1**



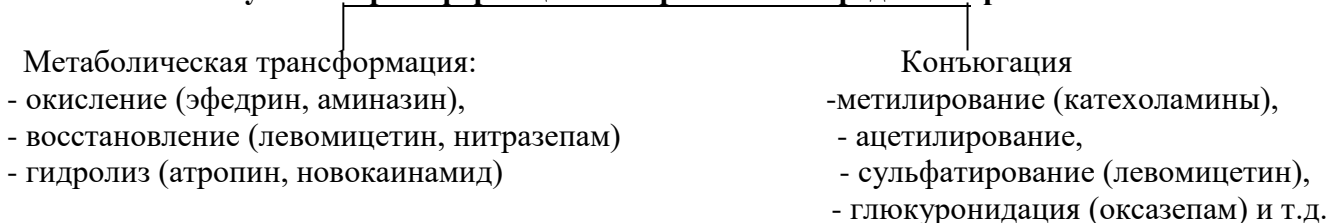
**Основные механизмы всасывания:** пассивная диффузия, активный транспорт, фильтрация, пиноцитоз.

**Возможные механизмы действия** лекарственных средств представлены в табл. 1.

Лекарственные вещества в организме подвергаются сложным процессам инактивации: метаболической биотрансформации и конъюгации (схема 2).


**Схема 2**

**Пути биотрансформации лекарственных средств в организме**



**Пути выведения** - мочевыводящие пути, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, железы (слюнные, потовые, слезные), с молоком матери и т.д.

Понятие о дозах (разовая, дневная, суточная, ударная, средняя терапевтическая, минимальная действующая, максимальная действующая, минимальная токсическая, летальная).

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

**Терапевтическая широта** - диапазон доз от минимальной действующей до минимальной токсической дозы.

Таблица 1.

**Возможные механизмы действия лекарственных средств**

Механизмы действия	Пример
Взаимодействие со специфическими рецепторами: Возбуждение рецепторов Блокада рецепторов	Холиномиметики — ацеклидин Адреномиметики – адреналин Дофаминомиметики – дофамин Холинолитики – атропин Адренолитики – анаприлин
Изменение активности ферментов Влияние на микросомальные ферменты печени:	Антигистаминные препараты – димедрол Дофаминоблокаторы – церукал Антихолинэстеразные препараты – прозерин, ФОС Ингибиторы MAO – ниаламид Активаторы плазмينا – стрептокиназа
Индукция Ингибирование Физико-химическое воздействие на мембраны клеток средства (изменение транспорта ионов) Нарушение функциональной структуры макромолекул (ДНК, РНК, белки)	Барбитураты, дифенин, карбамазепин, рифампицин, Зиксорин Аминазин, бутадиион, изониазид, левомецетин, циметидин, эритромицин, алкоголь Антиаритмические средства Противосудорожные средства Средства для наркоза Антагонисты кальция Противоопухолевые средства Противовирусные средства Противобактериальные препараты

**Реакции, проявляющиеся при повторном применении** лекарственных веществ:

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

**Комбинированное применение лекарственных веществ** ставит целью изменение силы и выраженности фармакологического действия по принципу синергизма или антагонизма (табл.2).

Таблица 2.

**Явления, возникающие при комбинированном введении лекарственных веществ**

Синергизм	Антагонизм
Суммация (фторотан+эфир)	Прямой (пилокарпин+атропин)
Потенцирование (аминазин+седуксен)	Непрямой (пилокарпин+адреналин)
Прямой (пилокарпин+ацеклидин)	Односторонний (ацеклидин + атропин)
Непрямой (адреналин+атропин)	Двусторонний (прозерин+атропин)

Классификация взаимодействия лекарственных средств отражена в табл.3.


Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

Таблица 3.

### Виды взаимодействия лекарственных средств

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

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

Качество большинства лекарственных средств определяется химическим способом, однако специфическая активность некоторых из них может быть установлена только биологическим путем, т.е. в опытах на животных. Например, об активности препаратов, содержащих сердечные гликозиды, судят по их действию на сердце лягушки, активность инсулина определяют по снижению уровня сахара в крови кролика. Активность лекарственных веществ в этих случаях определяется в единицах действия (ЕД). Для многих препаратов, подвергающихся биологической стандартизации, имеются международные стандарты.


## Занятие 2

### Общие вопросы фармакодинамики.

**Цель занятия:** Изучить основные понятия фармакодинамики лекарственных препаратов, явления, наблюдаемые при комбинированном и повторном введении препаратов, принципы дозирования, виды основного и побочного действия лекарственных средств.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Понятие о фармакодинамике.
2. Виды действия лекарственных веществ.
3. Понятие о специфических рецепторах, агонистах и антагонистах.
4. Зависимость фармакологического эффекта от физико-химических свойств лекарственных средств.
5. Виды доз: средняя и высшая терапевтическая, разовая, суточная, курсовая, токсическая. Зависимость фармакологического эффекта от дозы и концентрации. Широта терапевтического действия.
6. Повторное применение лекарственных средств: привыкание, кумуляция, лекарственная зависимость, тахифилаксия.
7. Зависимость фармакологического эффекта от пола, возраста, патологического состояния организма. Роль генетических факторов. Хронофармакология.
8. Типы и результаты взаимодействия лекарственных средств.
9. Механизмы фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств.
10. Основные виды лекарственной терапии.
11. Понятие основного и побочного действия лекарственных средств.
12. Токсическое действие лекарственных средств: виды и проявления.
13. Понятие об идиосинкразии.
14. Понятие о биологической стандартизации.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

*Местное действие* вещества может возникать на месте первоначального контакта его с тканями, т.е. на путях введения лекарственного препарата в организм. Оно может быть вяжущим, раздражающим, прижигающим, местноанестезирующим.

*Рефлекторное* действие развивается в результате взаимодействия лекарственных веществ с окончаниями афферентных нервов на путях введения их в организм или (реже) на путях циркуляции их во внутренней среде организма. Рефлекторное действие чаще всего является следствием местного раздражающего или прижигающего действия. Вдыхание всех веществ, раздражающих слизистые оболочки носа, вызывает рефлекторные изменения дыхания, сердцебиения и др. Когда вещество введено в вену или артерию, оно может обусловить кратковременное раздражение их интерорецепторов. Например, введение лобелина в вену вызывает кратковременное возбуждение дыхания. Рефлекторное возбуждение осуществляется на расстоянии и является следствием возбуждения окончаний афферентных нервов, проведением возбуждения в нервные центры и изменения деятельности органов, связанных с ними.

*Резорбтивное* действие вещества наступает после всасывания или введения его в кровь. При этом различают прямое и косвенное действие.

*Прямое (первичное)* действие наступает после проникновения вещества из крови в ткани и развития в ее клетках первичной фармакологической реакции. Например, введение сердечных гликозидов вызывает усиление сокращений миокарда за счет прямого воздействия их молекул с мышечными клетками сердца.

*Косвенное (вторичное)* действие развивается в других системах организма как следствие первичного изменения. В указанном выше примере усиление деятельности сердца под влиянием сердечных гликозидов улучшит кровообращение в почках и приведет к увеличению мочеотделения и устранению застойных явлений и отеков в органах. Поэтому улучшение состояния всего организма будет вторичным (косвенным) результатом от первичного патогенетического действия сердечных гликозидов на сердце.

*Обратимое действие* - это временный фармакологический эффект с последующим восстановлением деятельности органа, которое происходит после удаления из организма лекарственного вещества или его активных метаболитов.


*Необратимое* действие развивается в результате полного прекращения функции или значительного нарушения структуры клеток или органелл под влиянием вещества. Необратимое действие используется при местном применении некротизирующих средств (например, кислот) с целью прижигания бородавок и других патологических разрастаний. Противомикробные средства применяются с целью вызвать у микробов необратимое губительное действие.

*Основное* - действие, ради которого назначается лекарство.

*Побочное* действие проявляется в терапевтических дозах, может быть как положительным, так и отрицательным и носит относительный характер. Не надо путать побочное действие с токсическим, которое возникает, как правило, при передозировке лекарственного вещества. Чем менее избирательно лекарственное средство, тем больше у него побочных эффектов.

Среди побочных эффектов особенно частыми являются аллергические проявления, токсическое действие (абсолютная и относительная передозировка), синдром отмены, психическая и физическая зависимость, канцерогенное, мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое действие.

*Избирательное* действие лекарств определяет сродством лекарственных препаратов к различным субстанциям, строением рецепторов, с одной стороны, и химической структурой лекарственного средства, с другой стороны. Препараты избирательного действия обладают узким спектром действия.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

**СПЕКТР фармакологического действия** - присущая лекарствам способность оказывать действие на функцию тех или других органов. Если спектр действия широкий, то препарат влияет на многие органы. Иначе говоря, **СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ** - сумма фармакологических эффектов лекарственного вещества.

**ЦЕЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ** лекарственных препаратов фармакопрофилактика или фармакотерапия.

#### ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ:

1. Этиотропная терапия направлена на устранение или ограничение причины болезни, например, при лечении инфекционных болезней и отравлений.

2. Патогенетическая терапия направлена на устранение или ограничение механизмов возникновения и развития болезни. Успокаивающие, противовоспалительные, антигистаминные и другие препараты назначаются для подавления соответствующих механизмов болезни.

К средствам патогенетической терапии относится довольно большая группа лекарственных препаратов заместительного действия (ферментные, гормональные препараты).

3. Симптоматическая терапия направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни (анальгетики).

4. Стимулирующая терапия основана на усилении деятельности защитных сил организма и возбуждении компенсаторных механизмов, направленных против болезни (вакцины, общетонизирующие средства).

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

#### Примеры.

1. Для большинства антигипертензивных средств наиболее эффективен их прием в 15—17 ч (в это время начинается подъем АД с максимумом в 18-20 ч).

2. Прием фуросемида у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью вызывает максимальный диурез в 10 ч, наибольшее выделение калия - в 17 ч, натрия - в 13 ч.

Прием глюкокортикоидов у больных болезнью Аддисона должен быть в 7 и 12 ч, с бронхиальной астмой - в 8 и 15 ч (в это время выраженность побочных эффектов минимальна).

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ** - изменение функции органов или системы органов, возникающее под влиянием лекарственных средств.

**ДОЗА** - количеством вводимого лекарственного препарата, вызывающего соответствующий терапевтический эффект.

#### ВИДЫ ДОЗ:

- минимальнодействующая - минимальная доза, которая вызывает эффект.

- средняя терапевтическая - в 2-3 раза меньше высшей допустимой.

- высшие разовая и суточная (для веществ списков А и Б).

- суточная

- курсовая


- ударная - если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие.

- поддерживающая

ED<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub> - дозы, которые вызывают соответственно желаемый или смертельный эффект у 50% людей.

Отношение LD<sub>50</sub> к ED<sub>50</sub> называется терапевтическим индексом.



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС** характеризует широту терапевтического действия препарата. Чем больше терапевтический индекс, тем больше широта терапевтического действия.

**ШИРОТА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ** - диапазон доз между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозой. Характеризует безопасность лекарства.


Под **комбинированным действием** понимают действие при одновременном введении нескольких лекарственных средств в организм или при их введении друг за другом на фоне действия предыдущего средства.

Комбинации лекарственных средств применяются с целью

- получения более сильного лечебного эффекта,
- одновременного влияния их на разные ткани и органы,
- уменьшения отрицательных побочных эффектов,
- корригирования основного лекарственного средства,
- замедления выработки устойчивости (к антибиотикам).

<b>КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВ</b>					
<b>СИНЕРГИЗМ</b>		<b>АНТАГОНИЗМ</b>			
<i>Суммирование</i> (когда общий фармакологический эффект равен сумме эффектов отдельных частей комбинации). Однако наступает, если вещества действуют на одни и те же рецепторы (хлороформ и эфир).	<i>Потенцирование</i> (когда общий фармакологический эффект комбинации превышает сумму эффектов, присущих каждому ингредиенту комбинаций в отдельности).	<i>Физический антагонизм</i> возникает в результате адсорбции веществ на поверхности адсорбентов (активированный уголь, белок).	<i>Химический антагонизм</i> наступает при химическом взаимодействии веществ и последующем образовании фармакологически неактивных продуктов (кислоты + щелочи).	<i>Физиологический (функциональный) антагонизм</i>	
				<b>Конкурентный</b> антагонизм развивается в том случае, когда лекарственные вещества действуют на одни и те же клетки или их рецепторы, но в противоположном направлении (морфин и налорфин).	<b>Косвенный</b> (неконкурентный) антагонизм развивается в том случае, когда вещества вызывают противоположные эффекты, но действуют на различные органы или системы органов (снотворные и аналептики).

<b>ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ</b>					
<b>УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА</b>		<b>ОСЛАБЛЕНИЕ ЭФФЕКТА</b>		<b>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ</b> Проявляется непреодолимым стремлением к приему вещества с целью повышения настроения, улучшение самочувствия, устранение неприятных переживаний и ощущений	
<b>Кумуляция</b>	<b>Сенсибилизация</b>	<b>Привыкание (толерантность)</b>	<b>Тахифилаксия</b>	<b>Психическая</b>	<b>Физическая</b>

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

Материальная (накопление в организме фармакологического вещества)	функциональная («накапливается») эффект, а не вещество)	В основе ее лежит реакция образования комплекса антиген-антитело.	Оно может быть связано 1) с уменьшением всасывания вещества, 2) увеличением скорости его инактивации, 3) повышением интенсивности выведения, 4) снижением чувствительности к лекарствам рецепторных образований.	(привыкание, возникает очень быстро, иногда после первого введения вещества)	Прекращение введения препарата в (например, кокаина) вызывает лишь эмоциональный дискомфорт.	Отмена препарата в данном случае вызывает тяжелое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется разнообразными и часто серьезными соматическими нарушениями, связанными с расстройством функций многих систем организма вплоть до смертельного исхода. Это так называемый <i>синдром абстиненции</i> , или явление лишения.
---	---	---	--	--	--	--

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА** - количественное определение активности лекарственного вещества по отношению к функционирующей биологической системе. Она применяется только в случае,

- когда химические или физические методы исследования неприемлемы, например, при оценке смеси активных веществ или не полностью очищенных препаратов,
- или когда не разработан метод химической оценки.

Биологическую активность препарата выражают путем сравнения со стандартным препаратом того же лекарственного средства.

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ** - это особая форма биологической оценки. Ее цель состоит в определении активности вещества в соответствии с международным или национальным стандартом для применения его в качестве средства лечения или в научных исследованиях. Результаты выражают в единицах активности.


### Занятие 3

#### Введение в общую рецептуру. Твердые лекарственные формы.

**Цель занятия:** Изучить такие понятия общей рецептуры как рецепт, лекарственное вещество, лекарственное сырье, лекарственная форма, лекарственное средство, лекарственный препарат и др. Ознакомиться с содержанием и назначением Фармакопеи. Изучить различные виды твердых лекарственных форм. Сформировать умение выписывать рецепты на твердые лекарственные формы: порошки, таблетки, драже, капсулы, глазные пленки и аэрозоли.

#### Вопросы для самоподготовки:


1. Понятие об общей рецептуре.
2. Понятие о лекарственном сырье, лекарственном веществе, лекарственном средстве, лекарственной форме и лекарственном препарате.
3. Виды лекарственных форм.
4. Источники получения лекарственного сырья.
5. Понятие о галеновых и новогаленовых препаратах.
6. Назначение и содержание Государственной фармакопеи.
7. Официальные и магистральные, дозированные, недозированные, сокращенные и развернутые прописи. Понятие о списках А и Б.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Методические указания к занятию</p>		

8. Правила хранения ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ.
9. Аптека и ее структура.
10. Рецепт и его структура.
11. Формы рецептурных бланков. Оформление рецептов печатями.
12. Общие правила оформления рецептов.
13. Обозначение количества лекарственных веществ в рецепте.
14. Правила оформления сигнатуры.
15. Дополнительные обозначения в рецепте. Возможные сокращения в рецептах.
16. Общая характеристика порошков.
17. Классификация порошков по составу, дозированию, способу применения.
18. Порошки для наружного применения:
  - а) правила выписывания,
  - б) формообразующие вещества,
  - в) форма упаковки.
19. Порошки для употребления внутрь:
  - а) правила выписывания рецептов на дозированные и недозированные порошки
  - б) допустимый вес порошков,
  - в) формообразующие вещества,
  - г) форма упаковки.
20. Общая характеристика таблеток, как лекарственной формы.
21. Правила выписывания рецептов на таблетки.
22. Особенности выписывания рецептов на таблетки, имеющие коммерческое название.
23. Правила выписывания рецептов на таблетки, покрытые оболочкой.
24. Общая характеристика драже, как лекарственной формы. Выписывание рецептов на драже.
25. Понятие о гранулах.
26. Правила выписывания рецептов на гранулы.
27. Капсулы, их разновидности (крахмальные, желатиновые, геладуратовые, микрокапсулы, медулы, спансулы).
28. Выписывание рецептов на лекарственные препараты в капсулах.
29. Общая характеристика глазных пленок. Правила выписывания их в рецептах.
30. Общая характеристика аэрозолей. Правила выписывания их в рецептах.

### **Задание для самостоятельной работы**

- I. Ознакомиться с памяткой для врача. Заполнить рецептурные бланки. Ознакомиться с рецептурными сокращениями.
- II. Выписать в рецептах:
  1. Выписать 30,0 магния окиси (Magnesii oxydum). Назначить по  $\frac{1}{4}$  чайной ложки 2 раза в день.
  2. Выписать 6 порошков эуфиллина (Euphyllinum) по 0,15 для приема внутрь. Отпустить в вошеной бумаге.
  3. Выписать 10 порошков для приема внутрь, содержащих димедрол (Dimedrolum) по 0,01 на прием.
  4. Выписать 10 порошков, содержащих папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum) по 0,2 и фенобарбитал (Phenobarbitalum) по 0,01 на прием.
  5. Выписать 6 порошков, содержащих по 0,6 порошка корня ревеня (Pulvis radidis Rhei), для

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

приёма внутрь по 1 порошку на ночь.

6. Выписать 20,0 дерматола (Dermatolum) для наружного применения в виде присыпки.
7. Выписать мельчайший порошок, содержащий 500000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли (Behzylpenicillinum-natrium) и 5,0 этазола (Aethazolum). Назначить для вдувания в нос.
8. Выписать 150,0 порошкообразной смеси, содержащей 40% крахмала (Amylum) и 60% талька (Talcum) для присыпки.
9. Выписать 10 порошков, содержащих экстракт красавки сухой (Extractum Belladonnae siccum) по 0,005 и окиси магнезия (Magnii oxydum) по 0,25. Отпустить в парафинированной бумаге для приёма внутрь.
10. Выписать 10 таблеток анальгина (Analginum) по 0,25 .
11. Выписать 10 таблеток резерпина (Reserpinum) по 0,00025 .
12. Выписать 10 таблеток, содержащих ацетилсалициловую кислоту (Acidum acetylsalicylicum) по 0,25 и кофеин-бензоата натрия (Coffeinum natrii benzoas) по 0,003.
13. Выписать 20 таблеток «Бисептол-480» («Biseptol-480»). Назначить по 2 таблетки 2 раза в день после еды, запивая обильно щелочной минеральной водой.
14. Выписать 10 таблеток, покрытых оболочкой, котарнина хлорида (Cotarnini chloridum) по 0,05. Назначить по 1 таблетке 3 раза в день.
15. Выписать 50,0 гранул натрия парааминосалицилата (Natrii paraaminosalicylas). Назначить по 1 чайной ложке 3 раза в день через 1 ч после еды.
16. Выписать 21 драже «Диане-35» («Diane-35»). Назначить по 1 драже с первого дня менструального цикла в течение 21 дня, затем семидневный перерыв.
17. Выписать 30 драже с дипиридамолом (Dipyridamolum) по 0,075. Назначить по 1 драже 3 раза в день.
18. Выписать одну упаковку аэрозоля «Сальбутамол» 15 ml («Salbutamolum»). Проводить 3 ингаляции в сутки.
19. Выписать три упаковки аэрозоля тровентола (Troventolum) по 21 мл, содержащего 0,025. Назначить по 3 ингаляции в сутки.
20. Выписать 20 порошков, содержащих по 0,03 бромкамфоры (Bromcamphora) и 0,05 хинидина сульфата (Chinidini sulfas) в желатиновых капсулах. Назначить по 1 капсуле 2 раза в день.
21. Выписать 20 капсул левомецетина (Laevomycetinum) по 0,25. Назначить по 1 капсуле 2 раза в день.
22. Выписать 20 порошков, содержащих папаверина гидрохлорида (Papaverini hydrochloridum) 0,02 и фенобарбитала (Phenobarbitalum) 0,03 на 1 прием.
23. Сравнить образцы выписывания рецептов на порошки, помещенные в капсулы и расфасованные в бумагу:

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02

Phenobarbitali 0,01

M.f. pulvis

D.t.d. N.10 in capsulis

S. По 1 порошку в день.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02


Phenobarbitali 0,01

Sacchari 0,3

M.f. pulvis

D.t.d. N. 10

По 1 порошку в день.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		


## Занятие 4

### Жидкие лекарственные формы. Мягкие лекарственные формы.

**Цель занятия:** Изучить различные виды жидких лекарственных форм и особенности выписывания их в рецептах. Сформировать умение выписывать рецепты на жидкие лекарственные формы, лекарственные формы для инъекций и прочих лекарственных форм. Изучить различные виды мягких лекарственных форм и особенности выписывания их в рецептах. Сформировать умение выписывать рецепты на мягкие лекарственные формы.

#### Вопросы для самоподготовки:


1. Определение растворов, их составные части; характеристика растворителей.
2. Способы применения растворов.
3. Способы выписывания растворов для наружного применения:
  - а) развернутая пропись
  - б) сокращенная пропись; обозначение концентраций растворов в рецептах.
4. Особенности выписывания растворов для приема внутрь.
5. Капли как жидкая лекарственная форма. Правила выписывания рецептов на капли глазные, ушные, для закапывания в нос и для внутреннего применения.
6. Проверка доз в жидких лекарственных формах.
7. Понятие об официальных растворах.
8. Требования, предъявляемые к лекарственным формам для парентерального применения.
9. Особенности выписывания растворов для парентерального введения (лекарственные формы для инъекций):
  - а) официальные (ампулы, флаконы);
  - б) магистральные (флаконы)
10. Общая характеристика настоек. Правила выписывания в рецептах.
11. Общая характеристика экстрактов (жидких, густых, сухих). Правила выписывания в рецептах.
12. Общая характеристика настоев и отваров как магистральных лекарственных форм.
13. Выписывание настоев и отваров в рецепте.
14. Понятие о сборах и их выписывание в рецептах.
15. Общая характеристика эмульсий: определение, классификация, эмульгаторы.
16. Правила выписывания рецептов на эмульсии.
17. Понятие о суспензиях, правила выписывания рецептов на суспензии.
18. Свойства слизей и их применение, правила выписывания рецептов.
19. Понятие о новогаленовых препаратах, их отличие от галеновых.
20. Общая характеристика микстур, отличие от растворов.
21. Особенности выписывания микстур в рецептах.
22. Лекарственные формы для инъекций и их практическое назначение. Требования, предъявляемые к лекарственным формам для инъекций.
23. Правила выписывания рецептов на лекарственные формы для инъекций.
24. Аэрозольные лекарственные формы и их практическое значение.
25. Понятие о мазях как лекарственных формах. Мазевые основы и их свойства.
26. Классификация мазей по составу, способу применения.
27. Способы выписывания рецептов на официальные и магистральные мази.
28. Особенности выписывания рецептов на глазные мази.
29. Пасты и их отличие от мазей.
30. Особенности выписывания рецептов на пасты.
31. Линименты, их составные части, особенности действия и применения.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

- 32.Пластыри, виды и способы применения, правила выписывания в рецепте.
- 33.Суппозитории, их составные части, виды, вес.
34. Характер действия лекарственных веществ, назначаемых в суппозиториях.
- 35.Вагинальные суппозитории, их особенности в сравнении с ректальными.
- 36.Правила выписывания в рецептах ректальных и вагинальных суппозиторияев.
37. Правила выписывания в рецепте официальных суппозиторияев.

**Задание для самостоятельной работы:**

1. Выписать раствор салицилата натрия (*Natrii salicylas*) на 4 дня по 0,5 на прием. Принимать по десертной ложке 3 раза в день.
2. Выписать раствор нитрата натрия (*Natrii nitris*) по 0,1 на 12 приемов. Принимать по чайной ложке 3 раза в день.
3. Выписать раствор фосфата кодеина (*Codeini phosphas*) по 0,02 на 12 приемов, назначив его по 10 капель 3 раза в день.
4. Выписать раствор промедола (*Promedolum*) на 5 подкожных инъекций в ампулах по 1 мл в процентной концентрации. Средняя терапевтическая доза - 0,02.
5. Выписать раствор сульфата атропина (*Atropini sulfas*) на 10 подкожных инъекций в ампулах по 1 мл в процентной концентрации. Средняя терапевтическая доза - 0,001.
6. Выписать 90 мл раствора хлорида кальция (*Calcii chloridum*) по 1,0 на прием. Назначить внутрь по 1 столовой ложке.
7. Вычислить процентную концентрацию лекарственного препарата в растворе, если больной принимая его по 1 столовой ложке, принимает 0,2 лекарственного препарата.
8. Определить объем 10% раствора, который назначен больному на 10 приемов по 1 столовой ложке. Определить разовую дозу лекарственного препарата при приеме данного раствора по 1 десертной ложке, по 1 столовой ложке.
9. Насколько дней хватит больному лекарства, если врач выписал ему 180 мл раствора, назначив по 1 столовой ложке 4 раза в день.
10. Выписать 10 мл 0,5% масляного раствора ментола (*Mentholum*) для закапывания в нос.
11. Выписать настойку китайского лимонника (*Schyzandri chinensis*) для приёма 2 раза в день. Средняя терапевтическая доза - 20 капель. Курс лечения 20 дней.
12. Выписать смесь настоек красавки (*Belladonna*) и валерианы (*Valeriana*) для приёма 3 раза в день. Курс лечения 10 дней. Средняя терапевтическая доза настойки красавки - 8 капель, настойки валерианы - 12 капель.
13. Выписать 15 мл настойки полыни (*Absintium*), назначить по 15 капель до еды.
14. Выписать 25 мл жидкого экстракта крушины (*Frangula*), назначить по 25 капель на прием.
15. Выписать отвар из листьев толокнянки (*folia Uvae Ursi*) на 4 дня, растение не сильнодействующее. Принимать по 1 столовой ложке 4 раза в день.
16. Выписать настой из травы мышатника (*herba Thermopsidis*) на 3 дня, растение ядовитое. Принимать по 1 столовой ложке 3 раза в день.
17. Выписать эмульсию из 15 мл касторового масла на 1 прием.
18. Выписать 200 мл эмульсии из семян льна. Принимать по 1 столовой ложке 3 раза в день.
19. Выписать 200,0 слизи из крахмала для приема внутрь по 1 столовой ложке 3 раза в день.
20. Выписать микстуру на 12 приемов внутрь столовыми ложками, содержащую бромид натрия (*Natrii bromidum*) по 0,6 и бромид калия (*Kalii bromidum*) по 0,3 на прием. Принимать 3 раза в день.
21. Выписать на 12 приемов микстуру, содержащую бромид натрия (*Natrii bromidum*, средняя терапевтическая доза 0,3) и кофеин-бензоат натрия (*Coffeinum - natrii benzoas*, средняя терапевтическая доза 0,01). Принимать столовыми ложками.
22. Выписать на 4 дня микстуру, состоящую из настоя корневища валерианы (*rhizoma*

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

- Valerianae, растение несильнодействующее) и бромида натрия (Natrii bromidum, средняя терапевтическая доза 0,3). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.
23. Выписать 180 мл микстуры, состоящей из отвара коры дуба (cortex Quercus, растение несильнодействующее) с добавлением 1% квасцов (Alumen) и 10% глицерина (Glycerinum). Назначить для полосканий полости рта.
24. Выписать микстуру на 4 дня, состоящую из настоя корневища с корнями валерианы (rhizoma cum radicibus Valerianaе, растение несильнодействующее), настойки пустырника (Leonurus, средняя терапевтическая доза 30 капель) и бромида калия (Kalii bromidum, средняя терапевтическая доза 0,3). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.
25. Выписать 150 мл микстуры, содержащей анальгин (Analginum, средняя терапевтическая доза - 0,3) и 20% слизи крахмала (Amylum). Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.
26. Выписать микстуру, содержащую корень алтея (radix Altaeae, растение несильнодействующее) с добавлением сахарного сиропа (Sirupus sacchari) в количестве 10%. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день курсом лечения на 4 дня.
27. Выписать 15,0 мази на вазелине с содержанием 10% норсульфазола (Norsulfasolum).
28. Выписать 20,0 официальной цинковой мази (Zincum).
29. Выписать 40,0 мази на вазелине и ланолине поровну с содержанием 2,5% борной кислоты (Acidum boricum) и 3% окиси цинка (Zinci oxydum).
30. Выписать 10,0 глазной мази, содержащей 0,5% сульфата атропина (Atropini sulfas).
31. Выписать 150,0 мази на свином жире (Adeps suillus) с содержанием 2% салициловой кислоты (Acidum salicylicum) и 5% очищенной серы (Sulfur depuratum).
32. Выписать 60,0 мази, содержащей по 15000 ЕД микогептина (Mycogheptinum) в каждом грамме.
33. Выписать 50,0 пасты, содержащей 5% анестезина (Anaesthesinum).
34. Выписать 30,0 пасты на нафталанной мази (Unguentum Naphthalani), содержащей 8% ихтиола (Ichthyolum).
35. Выписать 50,0 пасты на вазелине и ланолине поровну, содержащей 25% йодоформа (Iodoformium).
36. Выписать 25,0 официальной цинково-салициловой пасты (Zinci-salicylata).
37. Выписать 100,0 г жидкой мази на касторовом масле (Oleum Ricini) для втирания в кожу коленных суставов, содержащей 3% ксероформа (Xeroformium) и 5% жидкого дегтя (Pix liquida).
38. Выписать 5 официальных ректальных суппозиториев с левомецетином (Laevomycetinum) по 0,05.
39. Выписать 10 вагинальных суппозиториев, содержащих по 0,2 осарсола (Osarsolum).
40. Выписать 10 официальных ректальных суппозиториев «Анестезол» («Anaesthesolum»).
41. Выписать 10 ректальных суппозиториев, содержащих анестезина (Anaesthesinum) и левомецетина (Laevomycetinum) поровну по 0,05.


### Занятие 5

#### Заключительное занятие (коллоквиум) по разделу «Введение в фармакологию. Общая фармакология. Общая рецептура»

**Цель занятия:** Закрепить и оценить знания по характеристике различных лекарственных форм и умения выписывать их в рецептах.


#### Вопросы для самоподготовки:

1. Государственная фармакопея.
2. Создание новых лекарственных средств.


<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Методические указания к занятию</p>		

3. Механизмы всасывания лекарственных веществ. Факторы, влияющие на всасывание.
4. Понятие о биодоступности лекарственных средств.
5. Способы энтерального пути введения лекарственных препаратов.
6. Способы парентерального пути введения лекарственных веществ.
7. Сравнительная характеристика путей введения лекарственных веществ.
8. Распределение лекарственных веществ в организме.
9. Химические превращения лекарственных веществ в организме (биотрансформация, метаболизм), их значение.
10. Пути выведения лекарственных препаратов из организма.
11. Понятие константы скорости элиминации, периода полужизни и клиренса.
12. Фармакологическое значение липофильности и гидрофильности лекарственных веществ.
13. Виды действия лекарственных веществ.
14. Понятие о специфических рецепторах, агонистах и антагонистах.
15. Виды доз: средняя и высшая терапевтическая, разовая, суточная, курсовая, токсическая.
16. Зависимость фармакологического эффекта от дозы и концентрации. Широта терапевтического действия.
17. Повторное применение лекарственных средств: привыкание, кумуляция, лекарственная зависимость, тахифилаксия.
18. Зависимость фармакологического эффекта от пола, возраста, патологического состояния организма. Роль генетических факторов. Хронофармакология.
19. Типы и результаты взаимодействия лекарственных средств.
20. Основные виды лекарственной терапии.
21. Понятие основного и побочного действия лекарственных средств.
22. Токсическое действие лекарственных средств: виды и проявления.
23. Понятие об идиосинкразии.
24. Понятие о биологической стандартизации.
25. Понятие о лекарственном сырье, лекарственном веществе, лекарственном средстве, лекарственной форме и лекарственном препарате.
26. Виды лекарственных форм.
27. Понятие о галеновых и новогаленовых препаратах.
28. Официнальные и магистральные, дозированные, недозированные, сокращенные и развернутые прописи.
29. Правила хранения ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ.
30. Рецепт и его структура. Общие правила оформления рецептов.
31. Формы рецептурных бланков. Оформление рецептов печатями.
32. Общие правила оформления рецептов.
33. Обозначение количества лекарственных веществ в рецепте.
34. Правила оформления сигнатуры.
35. Дополнительные обозначения в рецепте. Возможные сокращения в рецептах.
36. Общая характеристика порошков.
37. Классификация порошков по составу, дозированию, способу применения.
38. Порошки для наружного применения:
  - а) правила выписывания,
39. Порошки для употребления внутрь:
  - а) правила выписывания рецептов на дозированные и недозированные порошки
  - б) допустимый вес порошков,
  - в) формообразующие вещества,
  - г) форма упаковки.
40. Общая характеристика таблеток, как лекарственной формы.



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Методические указания к занятию</p>		

41. Правила выписывания рецептов на таблетки.
42. Особенности выписывания рецептов на таблетки, имеющие коммерческое название.
43. Правила выписывания рецептов на таблетки, прокрытые оболочкой.
44. Общая характеристика драже, как лекарственной формы. Выписывание рецептов на драже.
45. Понятие о гранулах.
46. Правила выписывания рецептов на гранулы.
47. Капсулы, их разновидности (крахмальные, желатиновые, геладуратовые, микрокапсулы, медулы, спансулы).
48. Выписывание рецептов на лекарственные препараты в капсулах.
49. Общая характеристика глазных пленок. Правила выписывания их в рецептах.
50. Общая характеристика аэрозолей. Правила выписывания их в рецептах.
51. Определение растворов, их составные части; характеристика растворителей.
52. Способы применения растворов.
53. Способы выписывания растворов для наружного применения:
54. а) развернутая пропись
55. б) сокращенная пропись; обозначение концентраций растворов в рецептах.
56. Особенности выписывания растворов для приема внутрь.
57. Капли как жидкая лекарственная форма. Правила выписывания рецептов на капли глазные, ушные, для закапывания в нос и для внутреннего применения.
58. Проверка доз в жидких лекарственных формах.
59. Понятие об официальных растворах.
60. Требования, предъявляемые к лекарственным формам для парентерального применения.
61. Особенности выписывания растворов для парентерального введения (лекарственные формы для инъекций):
  - а) официальные (ампулы, флаконы);
  - б) магистральные (флаконы), изготавливаемые в аптеке.
62. Общая характеристика настоек. Правила выписывания в рецептах.
63. Общая характеристика экстрактов (жидких, густых, сухих). Правила выписывания в рецептах.
64. Общая характеристика настоев и отваров как магистральных лекарственных форм.
65. Выписывание настоев и отваров в рецепте.
66. Понятие о сборах и их выписывание в рецептах.
67. Общая характеристика эмульсий: определение, классификация, эмульгаторы.
68. Правила выписывания рецептов на эмульсии.
69. Понятие о суспензиях, правила выписывания рецептов на суспензии.
70. Свойства слизей и их применение, правила выписывания рецептов.
71. Понятие о новогаленовых препаратах, их отличие от галеновых.
72. Общая характеристика микстур, отличие от растворов.
73. Особенности выписывания микстур в рецептах.
74. Лекарственные формы для инъекций и их практическое назначение. Требования, предъявляемые к лекарственным формам для инъекций.
75. Правила выписывания рецептов на лекарственные формы для инъекций.
76. Понятие о мазях как лекарственных формах. Мазевые основы и их свойства.
77. Классификация мазей по составу, способу применения.
78. Способы выписывания рецептов на официальные и магистральные мази.
79. Особенности выписывания рецептов на глазные мази.
80. Пасты и их отличие от мазей.
81. Особенности выписывания рецептов на пасты.
82. Линименты, их составные части, особенности действия и применения.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

83. Пластыри, виды и способы применения, правила выписывания в рецепте.
  84. Суппозитории, их составные части, виды, вес.
  85. Характер действия лекарственных веществ, назначаемых в суппозиториях.
  86. Вагинальные суппозитории, их особенности в сравнении с ректальными.
  87. Правила выписывания в рецептах ректальных и вагинальных суппозиториях.
  88. Правила выписывания в рецепте официальных суппозиториях.
- 2. Задание на выписывание 10 рецептов (практическая часть).**

### Занятие 6 СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ.

**Цель занятия:** Изучить возможности целенаправленного изменения активности рефлекса с помощью веществ раздражающих и защищающих чувствительные нервные окончания, в зависимости от исходного патологического состояния организма. Изучить фармакологию местноанестезирующих, вяжущих, обволакивающих, адсорбирующих средств и фармакологию средств, стимулирующих рецепторы слизистых оболочек, кожи и подкожных тканей: раздражающих, горечей, рвотных средств рефлекторного действия; слабительных и отхаркивающих средств рефлекторного действия.

#### **Вопросы для самоподготовки:**


1. Понятие об афферентной иннервации.
2. Классификация средств, раздражающих чувствительные нервные окончания, по точке приложения (локализации действия).
3. Местноанестезирующие лекарственные средства: классификация, фармакодинамика. Условия, влияющие на проявление обезболивающего эффекта данной группы лекарственных средств. Сравнительная характеристика местноанестезирующих препаратов и их применение для разных видов анестезии.
4. Принцип действия и классификация веществ, защищающих чувствительные нервные окончания: вяжущих, обволакивающих и адсорбирующих средств. Показания к применению препаратов в медицинской практике.
5. Механизм действия лекарственных веществ, раздражающих рецепторы видимых слизистых оболочек и кожи (эфирные масла, мятное, горчичное; нашатырный спирт, ментол, валидол, скипидар) фармакологические эффекты, показания к назначению.
6. Классификация и фармакодинамика отхаркивающих и рвотных средств. Противопоказания к применению.
7. Классификация, механизм действия и показания к применению слабительных средств.
8. Фармакодинамика и фармакокинетика желчегонных средств и горечей.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Аллохол	Викалин	Мукалтин	Фосфолюгель
Алмагель	Висмута нитрат основной	Настой полыни	Бупивакаин
Ацетилцистеин	Дикаин	Новокаин	Полисорб
Бисакодил	Лидокаин (ксикаин)	Танин	
Бромгексин	Маалокс	Тримекаин	
Валидол	Ментол	Ультракаин	

#### **Задание по фармакотерапии:**

Используя табл. 1, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

лечения глаукомы; 2) для купирования приступа бронхиальной астмы; 3) для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; 4) для профилактики рефлекторной брадикардии; 5) для лечения атриовентрикулярной блокады; 6) для исследования глазного дна; 7) М-холиноблокатор в аэрозоле; 8) для стимуляции перистальтики кишечника в послеоперационном периоде; 9) для устранения спазма гладкой мускулатуры; 10) для определения истинной рефракции при подборе очков; 11) при остром отравлении М-холиноблокаторами; 12) при остром отравлении антихолинэстеразными средствами; 13) при остром отравлении М-холиномиметиками; 14) функциональный антагонист М-холиномиметиков; 15) функциональный антагонист антихолинэстеразных средств; 16) функциональный антагонист М-холиноблокаторов; 17) средство, вводимое перед наркозом для предупреждения бронхоспазма; 18) антихолинэстеразное средство обратимого действия; 19) для лечения невритов; 20) для повышения тонуса скелетных мышц; 21) для улучшения памяти в начальной стадии прогрессирующей деменции.


Таблица 1

Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum)	Флаконы по 10 мл 1% и 2% р-ра
Ацеклидин (Aceclidinum)	Ампулы по 1 и 2 мл 0,2 % р-ра,
Атропина сульфат (Atropini sulfas)	Ампулы по 1 мл 0,1% р-ра, флаконы по 10 мл 1% р-ра, таблетки по 0,0005 г
Платифиллина гидротартрат (Platyphyllini hydrotartras)	Ампулы по 1 мл 0,2% р-ра, таблетки по 0,005 г
Пирензепин (гастрозепин) (Pirenzepine,um)	Ампулы по 2 мл 0,5% р-ра, таблетки по 0,025 (0,05) г
Трентол (Troventolum)	Аэрозольные баллоны по 21 мл, содержащие 0,0125 (0,025) г порошка
Прозерин (Proserinum)	Ампулы по 1 мл 0,05% р-ра, таблетки по 0,015 г
Галантамина гидробромид (Galanthamini hydrobromidi)	Ампулы по 1 мл 0,1% (0,25%) р-ра

**Вязущие, обволакивающие и адсорбирующие средства**

Эти препараты уменьшают чувство боли, препятствуют при местном применении воздействию раздражающих агентов на ткани и находящиеся в них чувствительные нервные окончания. Действие проявляется только при непосредственном соприкосновении со слизистыми оболочками, кожей или раневыми поверхностями. Вызывая образование защитной

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

пленки на поверхности ткани или сорбируя раздражающие агенты, они оказывают местное противовоспалительное и обезболивающее действие. В отличие от местных анестетиков они не обладают избирательностью действия на чувствительные нервные окончания и проводники и не могут применяться для уменьшения боли при болезненных манипуляциях и операциях.

*Вяжущие средства* при нанесении на слизистые оболочки, кожу, раневые поверхности вызывают уплотнение поверхностного слоя ткани (дубящее действие) с уменьшением ее проницаемости за счет неспецифических физико-химических изменений коллоидов клеток, внеклеточной жидкости, слизи экссудата. Взаимодействуя с белками, они образуют нерастворимые альбуминаты (коагуляция).

Формируется плотная эластичная пленка, защищающая ткани от воздействия раздражающих веществ, уменьшающая боль, способствующая сужению капилляров, уменьшению гиперемии, уплотнению стенки сосудов, снижению секреции желез и активности ферментов. Уменьшение проницаемости тканей блокирует экссудацию. Снижая активность ферментов, препараты гасят «пожар обмена» в очаге воспаления. Совокупность указанных эффектов объясняет местное противовоспалительное действие вяжущих средств. Коагулируя плазмы, они способствуют остановке капиллярных кровотечений. Коагуляция белков микробной клетки обеспечивает противомикробное действие.

Вяжущие средства делят на 2 группы:


1. Вяжущие средства неорганической природы (соли тяжелых металлов).
2. Вяжущие средства органической природы (препараты растительного происхождения).

**Соли тяжелых металлов**, такие как *свинца ацетат*, *висмута субнитрат* (висмута нитрат основной), *алюминия ацетит* (квасцы), *цинка окись*, *серебра нитрат*, оказывают дубящее действие, подсушивают слизистую оболочку. При этом могут образовываться трещины, что ограничивает применение этих средств в стоматологической практике. Вяжущие средства органической природы не оказывают выраженного дубящего действия, в меньшей степени подсушивают ткани; они более предпочтительны при лечении стоматитов, гингивитов, глосситов, пародонтитов и других воспалительных процессов в полости рта.

Вяжущие вещества содержатся во многих растениях: *шалфея лист*, *дуба кора*, *зверобоя трава*, *ромашки цветки*, *плоды черники и черемухи*, *чая листья*, *арники цветки*, *лапчатки*, *змеевика*, *кровохлебки корневище* и т.д. Настои и отвары этих растений применяют для полоскания, «ванночек», примочек при воспалительных заболеваниях ротовой полости, при ангинах, фарингитах, ожогах, трещинах кожи при заболеваниях желудочно-кишечного тракта их назначают внутрь.

Из растений, содержащих вяжущие вещества, получают оригинальные официальные препараты с выраженным противовоспалительным, дезодорирующим, противомикробным действием, например, *сальвин* (из листьев шалфея), *ромазулан* (из цветков ромашки). Эти препараты можно использовать местно при заболеваниях слизистой оболочки полости рта и пародонта путем орошений, смазывания слизистой, введения турунд, смоченных препаратом, в зубодесневые карманы и т.д.

**Танин** - галлодубильная кислота, получаемая из дубильных (чернильных) орешков, хорошо растворяется в воде, спирте, глицерине. Обладает выраженным вяжущим действием. Применяется как противовоспалительное средство для полосканий при стоматитах и гингивитах (1-2% раствор), для смазывания десен (10% раствор в глицерине), как кровоостанавливающее средство при капиллярных кровотечениях (5% раствор). Раствор танина применяется для промывания желудка при лечении отравлений, поскольку он осаждает многие алкалоиды и соли тяжелых металлов. Образующиеся соединения нестойки и должны быть удалены из желудка (неоднократные промывания) и из нижних отделов кишечника (клизмы). Значительное количество танина содержится в листьях чая, поэтому при отравлениях крепкий настой чая можно использовать для промывания, а также как противовоспалительное средство

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

при катаральных воспалительных процессах слизистых оболочек (полости рта, носа, глаз и тд.). При заболеваниях кишечника часто назначают *танальбин* (белковосвязанный танин), из которого *танин* освобождается постепенно (по мере переваривания белка), оказывая действие на большом протяжении кишечника. Назначение танина в этих условиях малоэффективно, поскольку он теряет свою активность уже в желудке, соединяясь с белками пищи. При кишечных инфекциях применяют также препарат *тансал*, в состав которого наряду с танином входит фенилсалицилат, обладающий противомикробным действием.

**Обволакивающие средства** - индифферентные вещества, способные набухать в воде с образованием коллоидных растворов - слизей. При их применении на поверхности ткани образуется слой слизи, предохраняющий чувствительные нервные окончания от раздражения и оказывающий неспецифическое болеутоляющее и противовоспалительное действие. Кроме того, на крупных коллоидных частицах могут адсорбироваться различные химические вещества, в результате задерживается их всасывание. Наиболее широко используются полисахариды растительного происхождения (слизи из *картофельного и рисового крахмала, листьев и цветков ивы, отвары из корня и листьев алтея, окопника лекарственного, семян льна, овса, раствор яичного белка* и т.д.). Коллоидные растворы, обладающие обволакивающими свойствами, могут образовывать и некоторые неорганические вещества, например, *магния трисиликат, гелдрат (алюминия гидроокись)*. Обволакивающие средства применяют в форме полосканий и «ванночек» при лечении воспалительных заболеваний, пролежневых язв, кератозов слизистой оболочки полости рта. В качестве противоязвенных и противодиарейных средств их часто назначают внутрь при катаральных и язвенных повреждениях слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (гастриты, энтериты, колиты), так как они защищают слизистую оболочку от раздражений. Это свойство позволяет их использовать совместно с лекарственными препаратами, обладающими раздражающим действием (в микстурах и лекарственных клизмах); следует учитывать, что скорость всасывания лекарств при этом замедляется. При острых отравлениях веществами, вызывающими местное раздражение, обволакивающие средства применяют внутрь и в клизмах (многократно) для уменьшения всасывания и защиты слизистой от раздражения.

**Адсорбирующие средства** - тончайшие измельченные нерастворимые индифферентные порошки с большой адсорбционной способностью, связывающие на своей поверхности различные вещества, уменьшая всасывание последних, механически защищая слизистую оболочку и находящиеся в ней окончания чувствительных нервов. Это важно при различного рода интоксикациях, в том числе бактериальными токсинами, раздражающими средствами и т.д. В качестве адсорбирующих средств наиболее часто используют *уголь активированный, глину белую*. При метеоризме (для поглощения газов), заболеваниях желудочно-кишечного тракта и при острых отравлениях внутрь назначают уголь активированный. При заболеваниях кожи и слизистых оболочек наружно применяют *тальк, глину белую, магния окись, цинка окись* и т.д.

На раздражении отдельных рефлексогенных зон основано действие многих лекарственных средств (отхаркивающих, рвотных, слабительных, желчегонных и др.).


### 1. Рвотные

Применяются при отравлении различными веществами.

Центрального действия (*апоморфин*) проникают через гематоэнцефалический барьер и раздражают дофаминовые рецепторы триггерной (пусковой) зоны продолговатого мозга. Однако сам рвотный центр апоморфин угнетает, поэтому при отсутствии эффекта повторно применять препарат нельзя. Применяется при лечении хронического алкоголизма.

Периферического действия.

Раздражают чувствительные нервные окончания, оканчивающиеся в слизистой оболочке желудка и возбуждают затем пусковую зону рвотного центра (*лекарственные формы из*

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

*ипекакуанны, травы термопсиса, алтейного корня*). Раздражение чувствительных нервов сопровождается спазмом пилорического сфинктера, что задерживает поступление яда в кишечник.

### **Отхаркивающие**

1. Секретомоторные делятся на отхаркивающие а) **рефлекторного действия** (*лекарственные формы из корня алтея, корня солодки, травы чабреца, багульника, листа мать-и-мачехи, ликорнин, натрия бензоат*).

Раздражают чувствительные нервные окончания желудка и рефлекторно влияют на бронхи. Повышают секрецию слюнных и бронхиальных желез, усиливают активность мерцательного эпителия бронхов и перистальтическое движение бронхиол. Облегчается отхаркивание мокроты. Кроме того, препараты из лекарственных растений обладают способностью обволакивать слизистую оболочку бронхов, оказывают противовоспалительный эффект

б) **резорбтивного действия** (*калия йодид, хлорид аммония, анисовое масло, натрия гидрокарбонат*).

Всасываются в кровь и выделяются бронхами.

Эти средства увеличивают секрецию, активность желез, увеличивают движение ресничек, перистальтику бронхиол, разжижение мокроты. Стимулируют отхаркивание.

2. **Муколитики**. Уменьшают вязкость мокроты (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, протеолитические ферменты: трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза).

Разжижают мокроту, разрывают пептидные связи молекул белка. Бромгексин и амброксол фрагментируют мукопротеины и кислые мукополисахариды бронхиального секрета. Они повышают содержание сурфактанта, а также иммуноглобулина G, лизоцима, секреторного иммуноглобулина A. Эти лекарственные препараты главным образом уменьшают адгезивные свойства мокроты, т.е. ее прилипание к поверхности бронхов.

Применяют при воспалении легких, бронхиальной астме, сердечной недостаточности. Отхаркивающий эффект можно усилить большим количеством жидкости.

### **2. Слабительные**

Ускоряют раздражение кишечника главным образом рефлекторным путем. Нельзя назначать при кишечной непроходимости и при синдроме острого живота.

#### **Классификация.**

1. Средства, возбуждающие хеморецепторы

а) *содержащие антрагликозиды:*


16. растительного происхождения (корень ревеня, кора крушины, рамнил, лист сенны, плод жостера) Выделяющиеся антрагликозиды не нарушают всасывание в тонком кишечнике,

17. синтетические (*фенолфталеин, изафенин*). Возбуждают хеморецепторы толстого кишечника. Ингибируют  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азу слизистой оболочки толстой кишки, тем самым нарушая всасывание из нее натрия и воды, а также способствуют активности кальция в ее гладких мышцах. Эффект наступает не сразу, а через 10-12 часов. Используют для лечения постоянных запоров, для облегчения дефекации при геморрое и трещинах прямой кишки.

б) *касторовое масло*, под влиянием панкреатической липазы в двенадцатиперстной кишке оно расщепляется на глицерин и рициноловую кислоту, которая оказывает раздражающее действие на тонкий кишечник. Кроме того, рициноловая кислота нарушает процесс активного всасывания электролитов в тонкой кишке и стимулирует секрецию жидкости, увеличивая объем содержимого в кишечнике. Глицерин облегчает продвижение содержимого. Повышает сократительную активность матки. Постоянно применять нельзя, т.к. нарушает пищеварение.

2. Средства, возбуждающие механорецепторы:

а) **солевые слабительные** (*магния сульфат, натрия сульфат*). Нарушают пищеварение, т.к. действуют на тонкий и толстый кишечник. Повышают осмотическое давление в просвете кишечника, что задерживает всасывание воды. Повышается содержимое кишечника, вызывает растяжение кишки и рефлекторно стимулирует перистальтику. При повышении осмотического

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

давления в просвете тонкой кишки увеличивается секреция ее слизистой оболочкой холецистокинина, который не только усиливает перистальтику кишечника, но и увеличивает кровоток в желудочно-кишечном тракте, повышает секрецию пищеварительных соков, расслабляет сфинктер Одди, усиливает сокращение желчного пузыря и повышает ток желчи в кишечник.

Применяют при отравлениях с приемом адекватного количества жидкости.

б) *морская капуста, отруби*. Разбухают в кишечнике, оказывают давление на механорецепторы кишечника.

3. Размягчающие каловые массы (*вазелиновое масло, подсолнечное масло*). Действуют на толстый кишечник. Облегчают продвижение каловых масс по кишечнику, так как обволакивают, «смазывают» поверхность слизистой оболочки. Применяют при хронических запорах и отравлениях жирорастворимыми ядами.

### 3. Желчегонные

Желчь содержит желчные кислоты, которые эмульгируют в кишечнике жиры и способствуют всасыванию и жиров, и жирорастворимых веществ, в том числе витаминов. Недостаток желчи может быть связан с нарушением образования в клетках печени или с затруднением ее поступления в двенадцатиперстную кишку из желчного протока. В связи с этим желчегонные средства делят на вещества, увеличивающие секрецию желчи (холеретики) и вещества, облегчающие поступление желчи в кишечник (холекинетики).

#### Классификация:

1. *Холеретики* (способствующие образованию желчи).

а) средства, содержащие желчь и желчные кислоты (*дегидрохолевая кислота, холензим, аллохол*).

б) синтетические препараты (*оксафенамид, циквалон, никодин*).

в) растительного происхождения (*цветки бессмертника, холосас, кукурузные рыльца, ЛИВ-52*)

1. *Холеретики* стимулируют секрецию как жидкой, так и плотной фракции желчи и в кишечнике способствуют эмульгированию жира и всасыванию жирорастворимых веществ.

Аллохол – препарат, содержащий желчь животных, вызывает холеретическое действие, подавляет к тому же процессы брожения и гниения в кишечнике.

Дегидрохолевая кислота (хологон) – продукт окисления холевой основной желчной кислоты, преимущественно стимулирует отделение жидкой фракции желчи и значительно увеличивает кровоток по печеночным артериям.

Холосас – сироп из сгущенного водного экстракта плодов шиповника. Он стимулирует образование и отделение желчи, снижает ее вязкость и плотность.

Оксафенамид стимулирует образование и отделение желчи, снижает ее вязкость, но также устраняет спазм сфинктера Одди, обладает гипохолестеринемическим действием.

Применяют при хронических заболеваниях (холециститах, холангитах).

Все холеретики противопоказаны при закупорке желчных путей.

2. *Холекинетики* (способствующие продвижению желчи) (М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, магния сульфат, но-шпа, сорбит, ксилит).


Способствуют повышению тонуса желчного пузыря, уменьшению тонуса сфинктера Одди, способствуют оттоку желчи, ликвидируют ее застой при холециститах, предотвращают развитие инфекций в желчном пузыре и образование в нем камней.

Сорбит, ксилит – многоатомные спирты – повышают осмотическое давление в просвете кишечника и вызывают аналогичный эффект.

Применяют при хронических заболеваниях (холециститах, холангитах).

### 4. Горечи (*трава полыни, трава золототысячника*)

Вкусовые вещества (перец, горчица и т.д.) и горечи, раздражая вкусовые рецепторы,

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

стимулируют деятельность пищеварительных желез и повышают аппетит.

### 5. Средства, раздражающие кожу и слизистые оболочки

Раздражающие средства, воздействуя на определенные рецепторные зоны кожи и слизистых оболочек, возбуждают чувствительные нервные окончания, вызывая поток импульсов в спинной и головной мозг, что сопровождается рядом местных, а затем и рефлекторных эффектов (спазм и расширение сосудов, изменение трофики и функции органов и т.д.). Улучшение трофики внутренних органов при воздействии раздражающих средств может осуществляться путем кожно – висцеральных рефлексов. На месте действия раздражающего препарата освобождаются из связанного состояния биологически активные вещества (гистамин, кинины, простагландины и др.), возникает гиперемия, улучшается кровоснабжение, трофика тканей, их регенерация. Раздражающие средства часто называют «отвлекающими», так как они уменьшают болевые ощущения в пораженном органе. Возможно, этот эффект связан с интерференцией на разных уровнях центральной нервной системы афферентных потоков импульсов из очага патологии и участков кожи, на которые нанесли раздражающий препарат. Кроме того, раздражающие средства способствуют высвобождению в центральной нервной системе энкефалинов и эндорфинов, являющихся нейромодуляторами боли.

При нанесении раздражающих средств на ткани наряду с местной реакцией (жжение, покраснение и т.д.), возникают рефлексы, изменяющие функции тех органов, которые получают иннервацию из того же сегмента спинного мозга. В восточной медицине издавна широко используется метод раздражения определенных точек (иглоукалывание) для воздействия на те или иные функции организма. Этим же пользуется современная рефлексотерапия.

Рефлекторное действие раздражающих средств способствует инволюции воспаления, перераспределению крови (например, раздражая кожу ног, можно уменьшить кровенаполнение мозговых сосудов, уменьшить венозный возврат к сердцу и т.д.). Однако, чрезмерное раздражение кожи и слизистых оболочек может вызвать не стимуляцию, а угнетение центров спинного и головного мозга. Например, при вдыхании большой концентрации раздражающих средств может наблюдаться рефлекторная остановка дыхания и урежение сердечного ритма. При длительном контакте с тканями может наблюдаться их повреждение с появлением сильных болей и воспаления, эрозий и язв на слизистых оболочках.

В качестве раздражающих средств используются препараты, содержащие эфирные масла - летучие вещества со специфическим запахом и высокой липофильностью.


*Горчичные эфирные масла*, являющиеся действующим началом горчичников, образуются при смачивании (активация соответствующего фермента) теплой (не выше 40°C) водой. Горчичники часто применяют при воспалительных заболеваниях органов дыхания, при невралгиях, стенокардии, артритах.

*Масло терпентинное очищенное (скипидар)* получают из сосны. Нанесенное на неповрежденную кожу, оно проникает через эпидермис (высокая липофильность), раздражая окончания чувствительных нервов. Используют его для растирания при артритах, миалгиях, невралгиях. Так же действуют *камфорный спирт, финалгон, яды пчел и змей (апизартрон и др.), перцовый пластырь*.

Раздражающие свойства *аммиака раствора (нашатырного спирта)* используются для оказания неотложной помощи при обмороках. Воздействуя на чувствительные нервные окончания дыхательных путей, он рефлекторно возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, в результате углубляется и учащается дыхание, повышается кровяное давление.

*Ментол* - основной компонент эфирного масла, содержащегося в листьях мяты перечной. Избирательно раздражая холодовые рецепторы, вызывает ощущение холода, жжения, покалывания с последующим небольшим понижением чувствительности. Ментол суживает



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

поверхностные сосуды и рефлекторно расширяет сосуды внутренних органов, обладает слабым успокаивающим и спазмолитическим действием. Назначают его при заболеваниях верхних дыхательных путей (в виде капель, ингаляций), мигрени (ментоловый карандаш), при артритах, миозитах, невралгиях (в виде растираний). Ментол является действующим началом *валидола* - препарата, применяемого (подъязычно) при болях в области сердца (стенокардия). Раздражая холодовые рецепторы в подъязычной области, он расширяет коронарные сосуды и снимает боли.

### Занятие 7

## ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СРЕДСТВА. ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА.


**Цель занятия:** На основе знаний механизмов передачи нервных импульсов изучить возможность управления жизнедеятельностью организма с помощью веществ, возбуждающих и блокирующих холинореактивные системы. Изучить фармакодинамику, показания и противопоказания для применения холиномиметических, антихолинэстеразных и холиноблокирующих средств.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Особенности эфферентной иннервации в отличие от афферентной иннервации.
2. Понятие о холинергическом синапсе, медиаторе, синтезе и его инактивации в организме. Классификация и топографическое расположение холинзависимых структур вегетативной нервной системы.
3. Классификация средств, влияющих на передачу возбуждения в холинергических синапсах.
4. Селективные М- и Н- холиномиметики: препараты, фармакодинамика, показания, побочные эффекты и противопоказания к их применению.
5. Токсическое действие никотина. Применение Н-холиномиметических средств для облегчения отвыкания от курения.
6. Фармакология неселективных М, Н-холиномиметиков: препараты, фармакодинамика, показания, побочные эффекты и противопоказания к их применению.
7. Фармакодинамика и фармакокинетика антихолинэстеразных средств и реактиваторов холинэстеразы.
8. Сравнительная характеристика фармакологических свойств антихолинэстеразных средств и М-холиномиметиков.
9. Отравление М-холиномиметиками и фосфорорганическими соединениями (ФОС). Меры помощи при данных состояниях.
10. М-холиноблокирующие средства: классификация, препараты, фармакодинамика, показания и противопоказания к применению. Острое отравление этой группой лекарственных средств, меры помощи.
11. Классификация, механизм действия, фармакологические эффекты ганглиоблокаторов. Показания к применению ганглиоблокирующих средств. Побочные эффекты, возникающие при их применении.
12. Миорелаксанты: классификация, фармакодинамика и показания к применению. Побочные эффекты, возникающие при их применении. Антагонисты антидеполяризующих средств.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Ардуан	Гигроний	Пахикарпина гидройодид	Скополамина гидробромид
Армин	Дипироксим	Пентамин	Трентол (ипратропия бромид)

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

Атропина сульфат	Дитилин	Пилокарпина гидрохлорид	Тубокурарина хлорид
Ацеклидин	Изонитрозин	Пирензепин	Физостигмина салицилат
Галантамина гидробромид	Мелликтин	Платифиллина гидротартрат	Цититон
Гастроцепин	Метацин	Прозерин	Ганатон

### Задание по фармакотерапии

Используя табл.2, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для управляемой гипотонии; 2) для купирования гипертонического криза; 3) для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; 4) для расслабления мышц при интубации; 5) для лечения отека легких; 6) для лечения отека головного мозга; 7) миорелаксант кратковременного действия; 8) миорелаксант антидеполяризующего действия; 9) миорелаксант деполяризующего действия; 10) средство, обладающее спазмолитической активностью; 11) для купирования приступа бронхиальной астмы; 12) для расслабления скелетных мышц; 13) ганглиоблокатор кратковременного действия.


Таблица 2

### Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Бензогексоний (Benzohexonium)	Ампулы по 1 мл 2,5% р-ра, таблетки по 0,1 и 0,25 г
Гигроний (Hygronium)	Флаконы или ампулы, содержащие по 0,1 г порошка
Пентамин (Pentaminum)	Ампулы по 1 и 2 мл 5% р-ра
Ардуан (пипекурония бромид) (Arduanum)	Ампулы, содержащие по 0,004 г порошка
Дитилин (листенон) (Dithylinum)	Ампулы по 5 и 10 мл 2% р-ра

**Функционирование различных систем организма человека контролируется вегетативной нервной системой**, являющейся составной частью нервной системы, регулирует деятельность внутренних органов. Вегетативная нервная система состоит из двух отделов: симпатического и парасимпатического. Многие органы иннервируются обоими отделами вегетативной нервной системы, которые в основном оказывают противоположное воздействие. Оба отдела вегетативной нервной системы имеют центры в спинном и головном мозге. Вегетативная нервная система отличается от соматической нервной системы строением эфферентной части. В то время как эфферентные нервы соматической нервной системы, соединяющиеся со скелетными мышцами, не прерываются, эфферентный путь вегетативной нервной системы прерывается в нервных узлах, называемых ганглиями.

Симпатические нервы выходят из тораколумбальной области спинного мозга. Преганглионарные волокна парасимпатической нервной системы выходят из центральной нервной системы в составе черепно-мозговых нервов (особенно III, VII, IX и X), а также третьего и четвертого сакральных спинальных корешков. Преганглионарные волокна парасимпатических нервов значительно длиннее, чем у симпатических нервов, так как ганглии парасимпатических нервов часто расположены в самих внутренних органах.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

В автономной нервной системе человека существуют синапсы с химической передачей. Особенности и механизмы этой передачи в принципе те же, что и в нервно-мышечной, однако, в автономной нервной системе пре- и постсинаптические преобразования значительно разнообразнее. Синапсы симпатической нервной системы расположены либо в паравертебральных, либо в превертебральных ганглиях и нервных сплетениях, находящихся в брюшной полости. Постганглионарные немиелинизированные нервные волокна иннервируют большинство внутренних органов.

На сегодня в автономной нервной системе насчитывается более десятка типов нервных клеток, продуцирующих разные медиаторы - ацетилхолин, норадреналин, серотонин и т.д.

### ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

**Ацетилхолин** синтезируется в нервных окончаниях из холина и ацетил-коэнзима А под влиянием энзима холинацетилтрансферазы как в теле нейрона (из которого затем спускается в окончание аксона), так и в окончаниях нервных волокон. Холин захватывается нервными окончаниями из экстрацеллюлярной жидкости с помощью специального холинового переносчика, локализованного на концевой мембране.

Ацетилхолин депонируется в нервных окончаниях в цитоплазме и в синаптических везикулах в комплексе с АТФ или с нейропептидами.

Под влиянием нервного импульса в них входит  $Ca^{2+}$ , вызывающий продвижение везикул к внутренней поверхности пресинаптического окончания. При этом в течение 1 миллисекунды из везикул высвобождается несколько сот порций (квантов) находящихся в них ацетилхолина в синаптическую щель. Этот процесс, называемый “квантовым высвобождением ацетилхолина”, чувствителен к изменению внеклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Двухвалентные ионы  $Mg^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ , являясь антагонистами  $Ca^{2+}$ , угнетают передачу возбуждения в холинергическом синапсе. Ацетилхолин диффундирует в синаптическую щель и связывается со своими рецепторами, находящимися на поверхности постсинаптической мембраны. Обратимая связь ацетилхолина с рецепторами приводит к открытию катионных каналов постсинаптической мембраны, вызывая ток  $Na^+$  и, в меньшей степени,  $K^+$ . Возникшая деполяризация (локальный синаптический потенциал) распространяется по всей мембране клетки, а, достигнув определенной величины, приводит к генерации потенциала действия и вызывает соответствующие изменения в функции эффекторного органа.


Быстрое удаление ацетилхолина с холинорецептора производит специфический фермент **ацетилхолинэстераза**, располагающаяся на мембране рядом с холинорецептором, которая гидролизует ацетилхолин на холин и ацетат. Холин активно захватывается пресинаптическим окончанием и транспортируется внутрь его (избыток ацетилхолина или холина в синаптической щели тормозит этот процесс), где при участии ацетилкоэнзима А митохондрий и холинацетилазы снова превращается в ацетилхолин. Ацетат поступает в лимфу, а затем в кровеносное русло.

Избыток ацетилхолина, попавший в кровеносное русло, подвергается гидролизу бутирилхолинэстеразой, инактивирующей не только ацетилхолин, но и другие эфиры холина, и некоторые лекарственные вещества (новокаин).

На сегодня считается, что ацетилхолин (АХ) выделяется в окончаниях:

- 1) всех преганглионарных волокон (симпатических и парасимпатических);
- 2) всех постганглионарных парасимпатических волокон (вследствие этого парасимпатическую нервную систему назвали **холинергической**);
- 3) некоторых постганглионарных симпатических волокон (иннервирующих потовые железы и вызывающих расширение сосудов скелетных мышц);
- 4) нервов, иннервирующих мозговую слой надпочечников;
- 5) соматических нервов, иннервирующих скелетную мускулатуру;
- 6) некоторых нейронов центральной нервной системы.

На пресинаптических окончаниях существуют рецепторы, реагирующие на ацетилхолин;

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

возбуждение одних из них способствует дальнейшему освобождению ацетилхолина, а возбуждение других – тормозит этот процесс.

Холинорецепторы мембраны эффекторного органа (гладкомышечных клеток, автоматически функционирующих Р-клеток миокарда, АВ-узла, желез внешней секреции иннервируемых постганглионарными парасимпатическими нервами, а также на мембранах клеток гладкой мускулатуры желудка, матки, потовых желез, иннервируемых некоторыми постганглионарными симпатическими нервами) реагируют возбуждением на яд мухомора - мускарин, отсюда и их название **М-холинорецепторы**.

Холинорецепторы постсинаптической мембраны нейронов вегетативных ганглиев, ганглиоподобных образований (мозгового вещества надпочечников, каротидных клубочков, нейрогипофиза) могут быть селективно блокированы введением гексаметония, холинорецепторы постсинаптической мембраны скелетных мышц не угнетаются гексаметонием, но блокируются тубокурарином, таким образом, холинорецепторы в ганглиях и нервно-мышечных синапсах различны, хотя оба типа этих рецепторов не реагируют на мускарин, но реагируют на алкалоид никотин, содержащийся в листьях табака, поэтому их назвали **Н-холинорецепторами**.


В ЦНС есть и Н- и М-холинорецепторы, но последних – больше.

Помимо расположения в постсинаптических структурах, холинорецепторы локализируются и пресинаптически. Стимуляция пресинаптических Н-холинорецепторов способствует освобождению ацетилхолина, а стимуляция М-холинорецепторов – тормозит его.

#### Локализация М- и Н-холинорецепторов и результаты их активации

Тип рецептора	Локализация		Результат активации	
М	Глаз	Круговая мышца радужки	Сужение зрачка (миоз)	
		Цилиарная мышца	Усиление аккомодации	
	Железы	Слезная	Усиление секреции	
		Слюнные	Секреция жидкой слюны	
		Бронхиальные	Усиление секреции	
		Железы ЖКТ	Повышение секреции	
		Поджелудочная	Усиление эндокринной и экзокринной функции	
	Сердце		Уменьшение сократимости, возбудимости, автоматизма, проводимости и частоты сердечных сокращений	
	Гладкая мускулатура	Бронхов		Сужение
			Кишечника	Повышение моторики и тонуса
Мочевого пузыря		Мочеиспускание		
Сфинктеры	ЖКТ	Расслабление		
	Мочевого пузыря	Мочеиспускание		
Н	Ганглии		Стимуляция симпатических и парасимпатических эффектов	
	Мозговое вещество надпочечников		Высвобождение адреналина	
	Каротидные клубочки		Рефлекторная стимуляция дыхательного центра	

Кроме медиаторной роли АХ обладает общебиологическим действием: усиливает легочную вентиляцию, сокращает мускулатуру бронхов, понижает бронхиальную секрецию, усиливает секрецию пищеварительного тракта и ЖКТ, перистальтику, однако эффект его кратковременный. При внутривенном введении ацетилхолин вызывает расширение сосудов, так

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

как способствует высвобождению оксида азота (NO) из эндотелия сосудов.

Действие АХ может быть воспроизведено с помощью фармпрепаратов. Лекарственные препараты, оказывающие на эффекторные органы действие, аналогичное постганглионарному парасимпатическому нейрону, называются холиномиметиками, противоположное - холиноблокаторами.

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

1. **М-холиномиметики** (*пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин*).

2. **М-холиноблокаторы** (*атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, гоматропина гидробромид, метацин, гастроцепин, апрофен, арпенал, тровентол, хлорозил, фубромеган, тропикамид, циклопентолат*).

В каждой подгруппе различают вещества, содержащие пятивалентный (четвертичные соединения) и трехвалентный азот (третичные соединения). Четвертичные соединения, в отличие от третичных, мало растворяются в липидах, а поэтому плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта и трудно проникают через гематоэнцефалический барьер. Поэтому для получения центральных эффектов предпочитают назначать третичные соединения, а для получения периферических – четвертичные.

Холиномиметические средства делят на прямые и непрямые. Прямые холиномиметические средства – вещества, имитирующие эффекты ацетилхолина и, так же как он, активирующие холинорецепторы.

Различают 5 вариантов М-холинорецепторов, отличающихся друг от друга способностью активировать разные сигнальные механизмы: инициировать расщепление фосфатидилинозитолов, тормозить аденилатциклазу, открывать одни калиевые каналы (в предсердиях, нейронах головного мозга) и закрывать другие.


Активация разных М-холинорецепторов сопровождается неодинаковыми внутриклеточными и мембранными процессами, приводящими к изменению функции эффекторных органов. При этом в одном и том же органе могут быть несколько вариантов М-холинорецепторов. За исключением перензипина (гастроцепина), который избирательно блокирует М<sub>1</sub>- холинорецепторы, применяемые в клинике агонисты и антагонисты М-холинорецепторов либо слабо, либо совсем не проявляют избирательности в отношении различных подтипов этих рецепторов.

**М-холиномиметические средства** (третичные - *пилокарпина гидрохлорид, ацеклидин* и четвертичные – *бетанехол, метахолин*) вызывают:

- сокращение гладкой мускулатуры кишечника, желудка, бронхов матки, цилиарной мышцы, сфинктера радужки;
- повышение секреции слюнных, бронхиальных, потовых, желудочных желез;
- замедление проведения возбуждения в атриовентрикулярном узле, понижение возбудимости и автоматизма Р-клеток сердца.
- в глазной практике при глаукоме для сужения зрачка и связанного с ним понижения внутриглазного давления.

Нормальное внутриглазное давление составляет около 15 мм рт.ст., при повышении внутриглазного давления развивается глаукома. Баланс водянистой влаги глаза поддерживается ресничным (цилиарным) телом путем регуляции оттока жидкости через трабекулярную систему в Шлеммов канал. Водянистая влага поступает в переднюю камеру глаза - через зрачок и оттекает в Шлеммов канал (венозный синус склеры - круговой канал в лимбе) и в итоге - в эписклеральные вены. Трабекулярная сеть угла передней камеры глаза (Фонтановы пространства) - это крыша Шлеммова своеобразный фильтр, через который водянистая влага поступает в венозный синус.

При глаукоме открытоугольной формы из-за патологических изменений в трабекулярной

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

сети, приводящих к снижению оттока внутриглазной жидкости, внутриглазное давление увеличивается до 24 мм рт.ст. и более. Повышение внутриглазного давления может вызвать повреждение зрительного нерва. Обычно повышенное внутриглазное давление удается снизить, увеличивая отток внутриглазной жидкости с помощью М-холиномиметиков, – таких как пилокарпин.

Радужка имеет две мышцы: круговую мышцу, получающую парасимпатическую иннервацию, и радиальную мышцу, которая иннервируется симпатическими нервными волокнами. М-холиноблокаторы и  $\alpha$ -адреномиметики расширяют зрачок (вызывают мидриаз), в то время как М-холиномиметики и  $\alpha$ -адреноблокаторы суживают зрачок (вызывают миоз).

При возбуждении М-холинорецепторов круговой мышцы глаза усиливаются парасимпатические влияния на мышцу, мышца сокращается, зрачок суживается (миоз). Происходит истончение сфинктера радужки, в результате чего освобождается внутренний угол передней камеры глаза и облегчается отток внутриглазной жидкости через пространства радужно-роговичного угла и венозный синус склеры. Таким образом, уменьшается давление внутриглазной жидкости в передней камере глаза.

Кроме этого, возбуждаются МХР цилиарной мышцы, она сокращается, расслабляется цинново связка, хрусталик становится более выпуклым (спазм аккомодации).

Пилокарпин, являясь третичным амином, быстро диффундирует через роговицу во внутриглазную жидкость. Препарат понижает внутриглазное давление, вызывая сокращение ресничной мышцы, что приводит к натяжению склеральной шпоры, растягиванию трабекулярной сети и усилению оттока водянистой влаги из передней камеры глаза.

Для резорбтивных целей применяются менее токсичные *ацеклидин*, *бетанехол*: для стимуляции гладкой мускулатуры кишечника и мочевого пузыря при послеоперационной атонии этих органов и при задержке мочеиспускания, если нет обструкции мочеиспускательного канала. Очень редко применяются для прекращения приступов тахикардии.

Все М-холиномиметики вызывают миоз, приводящий к нарушению ночного видения и возникновению жалоб на затуманивание зрения. Спазм аккомодация, который увеличивает близорукость и вызывает нарушение зрения, обычно не беспокоит больных глаукомой. Однако некоторые пациенты тяжело переносят этот эффект.


При передозировке М-холиномиметиков или отравлении ими наблюдаются во всех органах симптомы резкого возбуждения парасимпатической системы: сужение зрачков, слюнотечение, понос, брадикардия, снижение артериального давления, спазм бронхов.

Функциональными антагонистами М-холиномиметиков являются М-холиноблокаторы (*атропин*).

**Блокаторы М-холинорецепторов** (третичные - *атропина сульфат*, *платифиллина гидротартрат*, *гоматропина гидробромид*, четвертичные - *метацин*, *гастрозепин*, *атровент*) уменьшают действие ацетилхолина, высвобождающегося из окончаний постганглионарных волокон парасимпатических нервов, на М-холинорецепторы.

Чувствительность различных эффекторных органов, получающих парасимпатическую иннервацию, к действию М-холиноблокаторов неодинакова. Так, например, слюнные, бронхиальные и потовые железы высоко чувствительны к действию данных препаратов, а для расширения зрачка, паралича аккомодации и устранения влияния *n.vagus* на сердце требуются большие дозы М-холиноблокаторов. Еще более высокие концентрации препаратов необходимы для уменьшения парасимпатического влияния на тонус гладкой мускулатуры кишечника и мочевого пузыря. Наиболее устойчива к действию М-холиноблокаторов секреция соляной кислоты в желудке.

Ослабляя влияние парасимпатической системы на органы, М-холиноблокаторы косвенно усиливают действие на них симпатической нервной системы: усиливают работу сердца -

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

применяют при брадикардии, блокаде проведения импульса; расслабляют мочевой пузырь, гладкую мускулатуру кишечника, желчных протоков - применяют при спазмах гладкой мускулатуры; уменьшают потливость, секрецию желез - применяют при гиперсоликации; расширяют бронхи - применяют при бронхоспазме; расширяют зрачок (мидриаз) - применяют для исследования глазного дна; вызывают паралич аккомодации - применяют при подборе очков.

Атропин и скопаламин широко используют:

- в анестезиологии для снижения угнетающего действия блуждающего нерва на сердце и для подавления секреции бронхиальных желез;
- для подавления спазма гладкой мускулатуры кишечника, желчевыводящих путей, мочеточников, мочевого пузыря (платифиллин, метацин);
- для ликвидации брадиаритмии (атропин);
- для предупреждения проявлений болезни укачивания (скополамин);
- для снижения желудочной секреции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гиперацидном гастрите (пирензепин);
- при паркинсонизме (циклодол);
- для устранения бронхоспазма (атровент).

М-холиноблокаторы вызывают расслабление ресничной мышцы (циклоплегию), в результате чего возрастает натяжение цинковой связки, уменьшается кривизна хрусталика и развивается паралич аккомодации. Глаз устанавливается на дальнее видение.

Для осмотра глазного дна необходимо расширение зрачка - мидриаз. Для офтальмоскопии в основном используют М-холиноблокаторы короткого действия, например, *тропикамид* и *циклопентолат*, которые вызывают мидриаз и циклоплегию.

Атропин (алкалоид, содержащийся в таких растениях, как красавка (*Atropa belladonna*), белена, дурман) является слабым стимулятором центральной нервной системы, особенно центра *n. vagus*; при использовании в малых дозах может вызвать брадикардию, а в высоких – тахикардию. Скопаламин обладает успокаивающим действием и часто вызывают сонливость и амнезию.

В токсических дозах оба лекарственных препарата вызывают возбуждение, тревогу, галлюцинации и кому. Кроме того, при передозировке может быть тахикардия, расширение зрачка, сухость во рту, повышение температуры, психозы. Смерть может наступить от остановки дыхания. Для ослабления эффекта назначают антихолинэстеразные средства (*прозерин*).

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА М- И Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

### I. Препараты прямого действия

#### 1. (М, Н-холиномиметики)


- а) непосредственно возбуждающие рецепторы (*ацетилхолин, карбахолин*)
- б) пресинаптического действия (*цисаприл, аминопиридин*)

#### 1. (М, Н-холиноблокаторы) (*амизил, норакин, тропацин, динезин*)

II. Препараты непрямого действия - *антихолинэстеразные средства* (*прозерин, галантамина гидробромид, физостигмина салицилат, армин, оксазил, такрин, пиридостигмина бромид, хинотилин, дистигмина бромид*).

*Карбахолин* – четвертичное аммониевое соединение, поэтому он не проникают через гематоэнцефалический барьер. Препарат не гидролизует ацетилхолинэстеразой, вследствие чего обладает более продолжительным действием, чем ацетилхолин. Иногда М,Н-холиномиметики назначают при атонии желудка, кишечника или мочевого пузыря, очень редко – при предсердных аритмиях.

Лекарственные средства пресинаптического действия угнетают высвобождение

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Ботулиновый токсин, продуцируемый анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*, является чрезвычайно сильным экзотоксином. Ботулиновый токсин типа А используют при лечении некоторых видов дистоний – таких, как блефароспазм и стробизм. При этих заболеваниях малые дозы токсина вводят в соответствующую мышцу, чтобы вызвать ее паралич, продолжающийся около 12 недель.

М, Н-холиноблокаторы (*амизил, норакин, тропацин, динезин*) преимущественно блокируют холинорецепторы в ЦНС. Их применяют в качестве транквилизаторов (амизил) или антипаркинсонических средств.

**Антихолинэстеразные средства** (четвертичные – *прозерин* и третичные – *галантамина гидробромид, физостигмина салицилат, армин*) – не прямые холиномиметики.

Ацетилхолин связывается с активными центрами (анионным и эстеразным) ацетилхолинэстеразы и вначале гидролизует до свободного холина и ацетилированного энзима, затем распадается ковалентная ацетил-энзимная связь. Карбаминовые эфиры (*прозерин, пиридостигмин*) подвергаются такому же двухступенчатому распаду, как и ацетилхолин, однако разрушение карбамил-энзимной связи происходит значительно медленнее (от 30 минут до 6 часов). Фосфорорганические соединения (*армин*) вызывают фосфорилирование активного (эстеразного) центра фермента. Ковалентная фосфорно-энзимная связь очень стабильна и холинэстераза остается неактивной в течение сотни часов, поэтому фосфорорганические соединения относятся к ингибиторам холинэстеразы необратимого действия.

Антихолинэстеразные средства приводят к накоплению ацетилхолина в синаптической щели и благодаря этому усиливают действие последнего на М- и Н-холинорецепторы. Кроме этого, названные препараты способны сенсibilизировать холинорецепторы к ацетилхолину. Поэтому антихолинэстеразные средства имеют более широкий спектр действия, чем прямые М-холиномиметики, так как вызывают усиление нервной передачи также в ганглиях вегетативной нервной системы и в ЦНС. Кроме того, стимулируют передачу возбуждения с двигательных нервов на скелетные мышцы и применяются при миастении и для устранения эффекта миорелаксантов антидеполяризующего механизма действия.

Холинорецепторы нервно-мышечных синапсов состоят из четырех различных белковых субъединиц, располагающихся в мембране таким образом, что они окружают ионный канал, через который проходят катионы (в основном  $Na^+$ ).

*Армин* и другие вещества, необратимо ингибирующие холинэстеразу, суживают зрачок и применяются при глаукоме. Однако использование антихолинэстеразных средств необратимого действия повышает риск катаракты.


*Физостигмин* из-за его местного раздражающего действия при глаукоме используют редко.

*Галантамин, физостигмин* и *прозерин* применяют при атонии кишечника, желудка и мочевого пузыря, при миастении и полиомиелите, для устранения эффекта миорелаксантов антидеполяризующего механизма действия, иногда – для устранения тахикардий.

Миастения – это аутоиммунное заболевание, при котором нарушается нервно-мышечная передача, так как циркулирующие антитела (IgG) приводят к уменьшению числа функционирующих холинорецепторов в скелетной мускулатуре. Основными средствами для лечения миастении являются ингибиторы холинэстеразы, которые увеличивают содержание ацетилхолина в синаптической щели.

В токсических дозах ингибиторы холинэстеразы вначале вызывают симптомы чрезмерной стимуляции М-холинорецепторов: слювацию, потоотделение, сужение бронхов, повышенное содержание бронхиальных желез, рвоту, понос, частое мочеиспускание, тошнота, слюноотделение, сужение зрачка. Если лекарство липофильное (*физостигмин, фосфорорганические соединения*), то могут возникнуть судороги, кома и остановка дыхания. Для устранения этих явлений вводят атропин или **реактиваторы холинэстеразы** (*дипироксим,*



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

*пальдом, изонитрозин*), которые связываются с антихолинэстеразными средствами и отрывают их от холинэстеразы, восстанавливая ее активность. При их применении восстанавливается процесс гидролиза ацетилхолина.

### СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

#### I. Н-холиномиметики (*цититон, лобелина гидрохлорид*)

#### II. Н-холиноблокаторы

1. *Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)* (*пахикарпин, пентамин, бензогексоний, гигроний, темехин, арфонад, кватерон, имехин*)

#### 2. *Курареподобные средства (миорелаксанты)*

По механизму действия делятся на две группы:

а) антидеполяризующие мышечные релаксанты (*тубокурарин, диплацин, ардуан, панкурония бромид, пипекурония бромид, квалидил, мелликтин, галламин, рокуроний*).

б) деполяризующие мышечные релаксанты (*дитилин*).

Можно выделить также в) препараты со смешанным механизмом действия.

#### Н-холиномиметики

*Лобелин* и *цитизин* при внутривенном введении возбуждают Н-холинорецепторы мозгового слоя надпочечников, вегетативных ганглиев и каротидных клубочков. Стимуляция ганглиев приводит к увеличению освобождения медиаторов из окончаний постганглионарных волокон вегетативных, преимущественно симпатических, ганглиев, повышая этим периферическое сопротивление сосудов, артериальное и венозное давление. Этому способствуют и катехоламины, более интенсивно освобождаемые из мозгового слоя надпочечников. Стимуляция каротидных клубочков приводит к рефлекторному возбуждению дыхательного центра.


Препараты, содержащие лобелин (лобесил) и цитизин (табекс), а также анабазин используют для устранения явлений абстиненции, возникающих при прекращении курения.

*Никотин* приводит к активации симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников, нарушению функций ЦНС, оказывает двухфазное действие: вначале возбуждает, а затем парализует рецепторы.

Вещества, блокирующие холинорецепторы, называют ганглиоблокаторами или миорелаксантами (блокирующие Н-холинорецепторы (НХР) скелетных мышц). Ганглиоблокаторы, выключаящие или ослабляющие действие АХ на рабочий орган, называют холиноблокаторами.

**Ганглиоблокаторами** (третичные - *пахикарпин, пирилен*, четвертичные - *пентамин, бензогексоний, гигроний, темехин*) называют препараты, способные тормозить или полностью прекращать передачу возбуждения в ганглиях симпатической и парасимпатической нервной системы (рис. 4). Они блокируют НХР мозгового слоя надпочечников, уменьшая выработку адреналина, блокируют НХР каротидных клубочков, уменьшая их стимулирующее влияние на дыхательный центр.

Под воздействием ганглиоблокаторов происходит расширение сосудов, приводящее к понижению артериального давления, что связано с уменьшением поступления сосудосуживающих импульсов из сосудодвигательных центров к артериальным сосудам через ганглии симпатической системы. Уменьшение выработки адреналина и других сосудосуживающих средств является дополнительным механизмом снижения артериального давления. При приеме ганглиоблокаторов больные должны лежать. При быстром переходе их в вертикальное положение наступает ортостатический коллапс, который вызван резким снижением артериального давления и отсутствием возможности передачи регулирующего влияния центральной нервной системы через ганглии на исполнительные органы аппарата кровообращения - сердце, сосуды. Применяются для снижения артериального давления, для купирования гипертонического криза, отеке мозга, левожелудочковой недостаточности, при

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

острой сердечной недостаточности. Улучшение микроциркуляции в тканях используют при терапии больных с разными формами шока, инфекционными токсикозами, ожоговой болезнью, пневмонией. Для управляемой гипотонии (кратковременного снижения нормального давления во время операций) применяют препараты короткого действия (*гигроний, арфонад (триметафан)*).

Ганглиоблокаторы, тормозя проведение импульсов в ганглиях парасимпатической системы, вызывают уменьшение секреции пищеварительных желез, расслабление спазмов гладких мышц, желчных протоков, кишечника, мочеточников, снижают влияние блуждающего нерва на тонус гладкой мускулатуры бронхов и секрецию бронхиальных желез. Вследствие этого они применяются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при лечении хронического бронхита, для профилактики приступов бронхиальной астмы. Противопоказанием к применению ганглиоблокаторов является глаукома, так как данные препараты способствуют расширению зрачка.

*Пахикартин* обладает способностью стимулировать сокращения матки, что необходимо учитывать при назначении препаратов беременным.

**МИОРЕЛАКСАНТЫ** снижают тонус мышц благодаря блокаде НХР на постсинаптической мембране скелетных мышц и блокаде вследствие этого передачи возбуждения с двигательных нервов на мышцы. Наиболее чувствительны к ним мышцы шеи, глотки, пищевода, затем конечностей и, в последнюю очередь, мышцы диафрагмы и межреберные мышцы, что может привести к остановке дыхания. Поэтому на всякий случай при применении миорелаксантов необходимо наличие аппарата искусственного дыхания.

Применяют в анестезиологии для расслабления скелетной мускулатуры для проведения хирургических операций для расслабления мускулатуры, для введения гастроскопов, бронхоскопов, при вправлении вывихов, репозиции обломков костей, при судорогах, не купирующихся препаратами других групп, для предупреждения мышечных сокращений во время электросудорожной терапии.

Большинство применяемых в медицине миорелаксантов конкурирует с ацетилхолином за рецепторы, но не вызывают открытия ионных каналов.


Это так называемые антидеполяризующие мышечные релаксанты конкурентного типа действия, которые имеют громоздкую молекулу, и большинство из них содержат 2 атома четвертичного азота (два катионных центра).

Миорелаксанты не проникают через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

**Антидеполяризующие мышечные релаксанты** конкурентного типа действия блокируют НХР постсинаптической мембраны скелетных мышц и, таким образом, лишают возможности медиатор ацетилхолин соединиться с ними. Благодаря этому не происходит возбуждения НХР и следующей за ним деполяризации мембраны мышечной клетки, что равносильно отсутствию возбуждения клетки. При увеличении концентрации ацетилхолина он способен вытеснить блокатор из соединения с рецептором и, таким образом, быть его антагонистом. Для повышения содержания ацетилхолина (когда надо восстановить нервно-мышечную проводимость) вводят антихолинэстеразные средства (*прозерин*). Антихолинэстеразные средства в данном случае применяют вместе с М-холиноблокаторами, чтобы предупредить М-холиномиметические эффекты ацетилхолина (т.е. для сужения спектра действия антихолинэстеразных средств).

Выбор миорелаксанта часто зависит от его побочных эффектов, которые включают либерацию гистамина, М-холиноблокирующее, ганглиоблокирующее и симпатомиметическое действие.

*Тубокурарин* оказывает относительно продолжительное миорелаксирующее действие (30-60 мин). *Тубокурарин* блокирует ганглии, вызывая гипотензию, а также стимулирует высвобождение гистамина, что также может способствовать снижению артериального

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

давления.

*Галламин* может вызвать нежелательную тахикардию за счет блокады М<sub>2</sub>-холинорецепторов (преобладающих в миокарде).

*Панкуроний* – стероидный препарат, обладающий достаточно продолжительным миорелаксирующим действием. Может вызвать дозозависимую тахикардию.

*Рокуроний* – новый недеполяризующий миорелаксант с продолжительностью миорелаксирующего эффекта около 30 минут. Его действием характеризуется быстрым началом миорелаксации (через 1-2 минуты), что сходно с эффектом дитилина. Препарат не оказывает кардиоваскулярных эффектов.

**Деполяризующие мышечные релаксанты** (дитилин (суксаметоний) – единственное лекарство этого типа, используемое в клинике) оказывают на постсинаптическую мембрану холиномиметическое действие, но, в отличие от медиатора ацетилхолина, вызывают стойкую деполяризацию, препятствуя мембране вернуться в нормальное исходное состояние (реполяризовываться). При этом происходит торможение проведения импульсов с нерва на мышцу вследствие перевозбуждения НХР.

Дитилин используют в основном из-за его быстрого и очень короткого миорелаксирующего действия (3-7 минут). В период первоначальной нестойкой деполяризации концевой пластинки возникает кратковременное напряжение мышечных волокон, что сопровождается фибриллярными подергиваниями мышц. Нервно-мышечный блок возникает в результате:

- инактивации потенциалзависимых Na<sup>+</sup>-каналов в мембранах мышечных волокон, что препятствует генерации потенциалов действия;
- трансформации активированных рецепторов в неактивное состояние, при котором они не восприимчивы к ацетилхолину.

Одним из основных побочных эффектов дитилина является мышечная боль, появляющаяся на следующий день после применения препарата и связанная с повреждением мышечных волокон во время их фибриллярных подергиваний, а также с высвобождением K<sup>+</sup> из клеток.

Миорелаксанты деполяризующего действия разрушаются псевдохоллинэстеразой (бутирилхолинэстеразой), поэтому при их передозировке вводят свежую цитратную кровь, которая содержит бутирилхолинэстеразу. Антихолинэстеразные средства усиливают действие деполяризующих миорелаксантов за счет накопления ацетилхолина, поэтому применять прозерин в этом случае нельзя.

Таким образом, парасимпатическая система тормозит работающие органы: частота и сила сердечных сокращений уменьшаются, зрачки и бронхи суживаются, обмен энергии ослабляется. Но усиливается пищеварение, работа кишечника и мочевого пузыря.


## Занятие 8

### АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА.

**Цель занятия:** Изучить фармакодинамику, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению адrenomиметиков, адреноблокаторов, симпатомиметиков и симпатолитиков.

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Понятие об адренергическом синапсе, медиаторе, особенности биосинтеза и инактивации медиатора. Топографическое расположение адренергических синапсов.
2. Типы и подтипы аднорорецепторов. Функциональная роль синаптических и внесинаптических аднорорецепторов различных подтипов.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

3. Классификация средств, действующих на адренергические синапсы.
4. Фармакодинамика и фармакокинетика  $\alpha, \beta$ -адреномиметиков: механизм действия, фармакологические эффекты, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению.
5. Классификация, препараты, механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению  $\alpha$ -адреномиметиков.
6. Классификация, препараты, механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреномиметиков.
7. Фармакодинамика, показания, противопоказания для применения и побочные эффекты адреномиметиков непрямого действия.
8. Классификация, препараты, механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению  $\alpha$ -адреноблокаторов.
9. Классификация, препараты, механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов.
10. Фармакологические эффекты  $\alpha, \beta$ -адреноблокаторов, показания к применению.
11. Препараты, механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению симпатолитиков.
12. Фармакодинамика и фармакокинетика средств, влияющих на дофаминовые рецепторы.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Адреналина гидрохлорид	Изобарин	Норадреналина гидротартрат	Тимолол (глазные капли)
Анаприлин	Лабеталол	Партусистен	Фентоламина гидрохлорид
Бетаксолол	Мезатон	Празозин	Эфедрина гидрохлорид
Добутамин	Метилдофа	Резерпин	
Дофамин	Метопролол	Сальбутамол	
Изадрин	Нафтизин	Талинолол	


#### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 3, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для лечения атриовентрикулярной блокады; 2) для купирования приступа бронхиальной астмы; 3) для лечения острого ринита; 4) вазопрессорное средство; 5) для лечения синусовой брадикардии; 6) бронхолитическое средство для ингаляций; 7) для усиления эффекта местных анестетиков; 8)  $\beta_2$ -адреномиметик; 9) средство при острой сосудистой слабости; 10) средство для профилактики приступа бронхиальной астмы; 11)  $\alpha, \beta$ -адреномиметик; 12) бронхолитическое средство для внутривенного введения; 13)  $\beta$ -адреномиметик для ингаляций; 14) дофаминомиметическое средство.

Таблица 3

Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Адреналина гидрохлорид (Adrenalinum hydrochloridum)	Ампулы по 1 мл 0,1% р-ра

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

Мезатон (Mesatonum)	Ампулы по 1 мл 1% р-ра
Нафтизин (санорин) (Naphthyzinum)	Флаконы по 10 мл 0,1% р-ра
Изадрин (Isadrinum)	Таблетки по 0,005 г
Гексопреналина сульфат (ипрадол) (Hexoprenalini sulfas)	Ампулы по 2 мл 0,25% р-ра, аэрозольная упаковка по 15 мл, содержащая 0,08 г порошка, таблетки по 0,0005 г
Дофамин (Dofaminum)	Ампулы по 5 мл 0,5% (4%) р-ра

Используя табл. 4, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для лечения ишемической болезни сердца; 2) для лечения гипертонической болезни; 3) периферический вазодилататор; 4) для лечения хронической сердечной недостаточности; 5) для лечения синусовой тахикардии; 6)  $\alpha_1$ -адреноблокатор; 7) кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор; 8) для профилактики приступов стенокардии; 9) гипотензивное средство; 10) для лечения болезни Рейно; 11) неселективный  $\beta$ -адреноблокатор; 12) для лечения тахикардии; 13) неселективный  $\alpha$ -адреноблокатор; 14) средство при феохромоцитоме.


Список препаратов для выписывания рецептов

Таблица 4

Препарат	Лекарственная форма
Фентоламина гидрохлорид (Phentolamini hydrochloridum)	Таблетки по 0,025 г
Празозин (Prazosinum)	Таблетки по 0,001 (0,005) г
Анаприлин (обзидан) (Anaprilinum)	Ампулы по 1 мл 0,25% р-ра, таблетки по 0,01 (0,04) г
Талинолол (корданум) (Talinololum)	Драже по 0,05 г
Метопролол (Metoprololum)	Таблетки по 0,05 (0,1) г
Резерпин (Reserpinum)	Таблетки по 0,0001 г

### ДОФАМИН И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (дофамин, апоморфин, бромокриптин)

В организме **дофамин** образуется при биосинтезе катехоламинов из тирозина и является предшественником норадреналина, оказывает нейромедиаторную роль в центральной нервной системе, связываясь с дофаминорецепторами. Дофаминорецепторы подразделяются на  $D_1$ - и  $D_2$ - рецепторы. Функция  $D_1$ -рецепторов связана с повышением под влиянием дофамина активности фермента аденилатциклазы, содержания циклической АМФ. Дофамин в основном возбуждает  $D_2$ -рецепторы, в результате ограничивается выделение катехоламинов в конце симпатических нервов и ацетилхолина в их преганглионарных окончаниях, уменьшается выделение гормона пролактина из гипофиза, из подчелюстных желез — слюны и повышается функция триггер-зоны. В высоких дозах дофамин возбуждает  $D_1$ -рецепторы, при этом расслабляется гладкая мускулатура сосудов мозга, брюшины и

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

кишечника.

Расположение дофаминовых рецепторов и результаты их возбуждения		
Типы дофаминовых рецепторов	Расположение	Результат возбуждения рецепторов
D <sub>1</sub> -рецепторы	Почки, брюшина, кишечник, сердце, гладкая мускулатура сосудов мозга	Релаксация
D <sub>2</sub> -рецепторы	Сфинктер пищевода, гладкая мускулатура желудочно-кишечного тракта	Релаксация, спазмолитическое действие
	Миокард	Повышение сократимости
	Подчелюстная железа	Угнетение секреции
	Эндокринная часть поджелудочной железы	Повышение секреции
	Центральная нервная система	Повышение двигательной активности
	Гипоталамус	Угнетение секреции пролактина
	Триггер-зона продолговатого мозга	Тошнота, рвота
	Окончание симпатических волокон	Уменьшение выделения катехоламинов
	Преганглионарные вегетативные волокна	Уменьшение выделения ацетилхолина, угнетение проводимости импульсов через ганглии


Вещества, возбуждающие дофаминовые рецепторы, называют **дофаминомиметиками**, к ним относятся **дофамин, апоморфин, бромокриптин**.

**Дофамин** как лекарственный препарат получают синтетическим путем, при введении в организм вызывает возбуждение дофаминовых рецепторов, в более высоких дозах — адренорецепторов и увеличивает выделение норадреналина из гранул, является адреномиметиком косвенного действия.

Дофамин в меньшей степени, чем норадреналин, повышает сопротивление периферических сосудов, систолическое артериальное давление, силу сердечных сокращений, увеличивая количество крови, выбрасываемой из сердца, но при этом не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений. Хотя под влиянием дофамина повышается потребность миокарда в кислороде, но за счет улучшения кровообращения в коронарных сосудах сердце снабжается кислородом в достаточном количестве. Под влиянием дофамина уменьшается сопротивление сосудов почек, увеличивается фильтрация в клубочках, расширяются мезентериальные сосуды. Дофамин отличается от норадреналина и адреналина действием на мезентериальные сосуды.

Препарат показан при кардиогенном шоке, острой сердечной недостаточности. Вводится внутривенно, не проникает через гематоэнцефалический барьер, не оказывает влияния на центральную нервную систему. Дофамин поддерживает тонус сердца и сосудов при гипоксии новорожденных и недоношенных, способствует устранению гипертензии в малом круге кровообращения, легко проникает через гематоэнцефалический барьер новорожденных, метаболизируется медленно, при введении высоких доз появляется тахикардия, аритмия, суживаются сосуды почек.

**Леводопа** является предшественником дофамина, хорошо всасывается из желудочно-

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Применяется для лечения гиперкинезов, явлений паркинсонизма.

**Апоморфин** возбуждает дофаминорецепторы триггер-зоны, импульсы возбуждают рвотный центр и вызывают рвоту, но вместе с тем препарат оказывает и угнетающее действие на рвотный центр. Рвотное действие апоморфина используется при отравлениях пищевыми, лекарственными и другими токсическими веществами, вызывая рвоту, устраняет интоксикацию ими организма. Препарат вводится парентерально, противопоказан детям до пятилетнего возраста, так как оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему, дыхание и понижает артериальное давление.

**Бромокриптин** является полусинтетическим алкалоидом *спорыньи*, получен на основе **эргокриптина**, является агонистом D<sub>2</sub>-рецепторов. Возбуждая D<sub>2</sub>-рецепторы гипоталамуса, уменьшает выделение гормона пролактина и соматотропина из передней доли гипофиза, обладает антипаркинсонической активностью. Бромокриптин применяют при акромегалии, так как он угнетает избыточную продукцию гормона роста.


В отличие от других алкалоидов спорыньи, бромокриптин расслабляет мускулатуру матки. Препарат применяется в акушерской и гинекологической практике: в акушерстве — для снижения при необходимости лактации у рожениц в послеродовом периоде (тяжелая болезнь, смерть новорожденного), при этом восстанавливается функция яичников и менструальный цикл. Бромокриптин применяется при аменорее, возникшей при длительном применении нейролептиков. Препарат вместе с леводопой рекомендуется также применять для лечения явлений паркинсонизма. Назначается энтерально. Возможные побочные эффекты: тошнота, иногда рвота, понижение артериального давления; противопоказан при гипотонии, аритмии, инфаркте миокарда, психических заболеваниях.

Дофаминорецепторы блокируются нейролептиками **аминазином**, **галоперидолом** и **церукалом**. Аминазин и галоперидол, блокируя триггер-зону рвотного центра, оказывают противорвотное действие, церукал у взрослых и, особенно у детей, способствует устранению тошноты и рвоты. Последний обычно вводится перорально, в тяжелых случаях — внутримышечно и внутривенно. Под влиянием церукала через 2—3 дня прекращается рвота, через 5—7 дней — тошнота, боли и появляется аппетит.

**Церукал** в основном применяется при тошноте и рвоте, связанной с раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта — при язвенной болезни, гастрите, колите, раке желудочно-кишечного тракта, лучевой болезни, уремии. При морской и воздушной болезни препарат неэффективен. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, метеоризме, дискинезии пищеварительного тракта церукал усиливает моторику желудка и тонкого кишечника, ускоряет опорожнение желудка, повышает давление в желчном пузыре и желчных протоках, снижает тонус сфинктера Одди. Церукал назначают новорожденным при дефиците массы тела. Препарат малотоксичен, побочных эффектов почти не вызывает, иногда возможны сонливость, шум в ушах, сухость во рту.

Адреналин, возбуждая β<sub>2</sub>-адренорецепторы бронхов, расслабляет их гладкую мускулатуру. Он возбуждает α-адренорецепторы радиальной мышцы глаза, зрачок расширяется; возбуждая α- и β-адренорецепторы кишечника, адреналин понижает его тонус и перистальтику; возбуждая α-адренорецепторы капсулы селезенки и сфинктеров, вызывает их сокращение.

Адреналин оказывает влияние на обменные процессы, возбуждает адренорецепторы, участвующие в гликогенолизе и липолизе, в крови повышается содержание сахара и свободных жирных кислот. Этот процесс осуществляется благодаря аденилатциклазному механизму. Под влиянием адреналина повышается активность фермента аденилатциклазы, в результате увеличивается содержание циклической АМФ, понижается активность ферментов фосфоорилазы и триглицеридлипазы, что приводит к расщеплению гликогена до глюкозо-6-

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

фосфата, триглицеридов до глицерина и жирных кислот.

Адреналин способствует освобождению медиаторов норадреналина и ацетилхолина на концах вегетативных нервов и тем самым повышает проводимость импульсов от нервов к мышцам, особенно при их утомлении, уменьшает выделение свободного гистамина, оказывает положительное действие на микроциркуляцию сосудов.

Адреналин в незначительном количестве проходит через гемато-энцефалический барьер, оказывает некоторое возбуждающее действие на центральную нервную систему, в основном на гипоталамус. При этом наблюдается беспокойство, дрожание, возбуждение пусковой зоны рвотного центра. Возбуждение гипоталамуса активизирует деятельность эндокринных желез и центра терморегуляции.

Адреналин показан при приступах бронхиальной астмы у детей и взрослых, при анафилактическом шоке, гипогликемическом шоке, вызванном передозировкой инсулина, открытоугольной форме глаукомы, так как снижает секрецию желез и образование внутриглазной жидкости. Так как адреналин повышает потребность миокарда в кислороде, то в настоящее время почти не применяется при шоке и коллапсе. Адреналин часто назначают вместе с местноанестезирующими средствами для увеличения продолжительности их действия. В педиатрии адреналин применяют при стенозе верхних дыхательных путей, так как он расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и суживает сосуды этой области.

Адреналин противопоказан при гипертонической болезни, тиреотоксикозе, сахарном диабете, гемотрансфузионном шоке, феохромоцитоме, беременности, почечных, печеночных коликах.


Препарат вводится подкожно, внутримышечно, внутривенно, местно в виде капель на слизистую глаз, носа, может применяться и внутрисердечно при внезапной рефлекторной остановке сердца, не применяется перорально, так как разрушается под влиянием желудочного сока.

Действие адреналина кратковременное (при подкожном введении — 30 мин, при внутривенном — 5 мин), так как он быстро захватывается нейронами и разрушается ферментами MAO и КОМТ. Адреналин в неизменном виде и в виде метаболитов выделяется через почки. При повторных его применениях эффект уменьшается, наблюдается быстрое привыкание организма — тахифилаксия. По данным последних лет, сердце избирательно связывает с белками и предохраняет от разрушения экзогенный и эндогенный адреналин и при повышении тонуса симпатической иннервации (стрессах) адреналин из связанного состояния выделяется в свободное, оказывает отрицательное действие на обменные процессы в сердце и является одним из факторов, способствующих развитию стенокардии и инфаркта миокарда.

При применении адреналина наблюдаются следующие **побочные эффекты**: увеличивается частота сердечных сокращений, нарушается кровоснабжение сердца, повышается содержание сахара в крови, развивается аритмия — появляется желудочковая экстрасистолия, которая может перейти в фибрилляцию. Повышаются общее артериальное давление, давление в левом круге кровообращения, нагрузка на сердце, развивается сердечная недостаточность, возможен отёк легких и мозга. В этих случаях применяются адреноблокаторы, при отёке легких — ганглиоблокаторы.

$\alpha$ -,  $\beta$  - Адреномиметик **норадреналин** оказывает прямое возбуждающее действие на  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов, вызывает сокращение гладкой мускулатуры артериол и венул и кратковременное повышение артериального и венозного давления. Раньше считалось, что норадреналин возбуждает только  $\alpha$ -адренорецепторы, затем появились данные о его влиянии на  $\beta$ -адренорецепторы сердца. Норадреналин возбуждает  $\beta$ -адренорецепторы в меньшей степени, чем адреналин, хотя артериальное давление, ударный объем сердца повышаются, не



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

наблюдается увеличения частоты сердечных сокращений, иногда происходит даже ее некоторое уменьшение, которое связано с тем, что сильная пульсовая волна возбуждает барорецепторы аорты и рефлекторным путем повышает функцию вагуса. Для предупреждения брадикардии, развивающейся под влиянием норадреналина, при необходимости применяют атропин.

Норадреналин показан при резком снижении артериального давления — сосудистом коллапсе, противопоказан при кардиогенном и гемотрансфузионном шоке, вводится только в вену капельно, при пероральном применении разрушается под влиянием желудочного сока, при подкожном введении вызывает резкое сужение сосудов вплоть до некроза тканей. Действие норадреналина кратковременное, он быстро разрушается в организме, в свободном состоянии и в виде метаболитов выделяется через почки. Побочные эффекты норадреналина: головные боли, затруднение дыхания, у детей может вызвать сужение сосудов почек, почечную недостаточность, при попадании под кожу возможен некроз тканей.

#### **$\alpha$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ (мезатон, нафтизин, галазолин)**

**Мезатон** в основном возбуждает  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов, оказывает прессорное действие и повышает артериальное давление, поэтому применяется при гипотонических состояниях. Артериальное давление под влиянием мезатона повышается в большей степени, чем под влиянием норадреналина и адреналина и эффект его более продолжительный, так как по химическому строению он отличается от катехоламинов и более устойчив к воздействию разрушающих их ферментов.

При лечении ринитов мезатон используют вместе с местными анестетиками для пролонгирования их действия. Препарат применяется перорально, подкожно, внутримышечно, внутривенно и в виде капель в нос.

Противопоказания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, назначают с осторожностью при гипертиреозе, заболеваниях сердца и большим пожилого возраста.


$\alpha$ -Адреномиметики **нафтизин** и **галазолин** применяются при острых ринитах, кровотечениях из носа. Эти препараты резко и продолжительно суживают сосуды, поэтому их назначают только местно. При повторных применениях эффект нафтизина и галазолина уменьшается, поэтому через 3 дня применения делают перерыв. Галазолин в большей степени, чем нафтизин, действует на слизистые, у маленьких детей при длительном применении в результате постоянного сужения сосудов слизистой носа возможны атрофия и некроз носовой перегородки. При неосторожном применении нафтизина возможно всасывание его в кровь, поэтому препарат противопоказан детям до 1 года жизни.

#### **$\beta$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ (изадрин, сальбутамол, алулент, фенотерол)**

Препараты избирательно возбуждают  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы и оказывают влияние на деятельность сердца, сосудов и бронхов.

**Изадрин**, возбуждая  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца и его проводящей системы, увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, автоматизм и проводимость по атриовентрикулярному узлу, повышается систолическое артериальное давление, возбуждая  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов, вызывает их расширение — уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов, вены сокращаются, диастолическое давление понижается. Наряду с увеличением частоты сердечных сокращений под влиянием изадрина повышается потребность миокарда в кислороде, что может явиться причиной гипоксии.

Изадрин возбуждает  $\beta_2$ - адренорецепторы бронхов, вызывает их расширение, на обменные процессы оказывает действие, подобное адреналину, содержание сахара и свободных жирных кислот повышает в меньшей степени, чем адреналин; в сердечной мышце уменьшает содержание креатинфосфата, АТФ и калия. Действие изадрина на обменные процессы у детей раннего возраста выражено в меньшей степени по сравнению со взрослыми. В связи с тем, что у новорожденных и грудных детей активность ферментов

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

МАО и КОМТ, обратный нейрональный захват катехоламинов выражены в меньшей степени, изадрин оказывает более продолжительное действие. Изадрин, возбуждая  $\beta$ -адренорецепторы других органов, вызывает понижение тонуса кишечника, матки, расслабление скелетной мускулатуры и возбуждение центральной нервной системы. Изадрин применяется для лечения приступов бронхиальной астмы, астмоидных состояний, атриовентрикулярной блокады в виде аэрозолей и таблеток под язык. Побочные эффекты препарата: тахикардия, аритмия, головные боли, дрожание конечностей. Особенно необходимо соблюдать осторожность при ингаляционном назначении детям. Бесконтрольное и частое применение изадрина может вызвать нарушение коронарных сосудов сердца, газообмена в легких и развитие других жизнеопасных состояний.

Применение изадрина при бронхиальной астме, астмоидных состояниях часто сопровождается появлением тахикардии, аритмии (что связано с влиянием изадрина на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца), поэтому получены препараты, которые более избирательно влияют на  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов.

Препараты **сальбутамол**, **алупент** частично удовлетворяют эти требования, они по химическому строению сходны с изадрином; сальбутамол в основном возбуждает  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и вызывает их расширение, в терапевтических дозах не вызывает аритмии и повышения артериального давления, улучшает газовый состав крови и показатели дыхания, применяется в виде аэрозолей и таблеток. Перорально сальбутамол применяется для профилактики приступов бронхиальной астмы. При пероральном введении детям назначается в больших дозах, так как элиминация сальбутамола у них начинается уже из кишечника и печени.

У детей сальбутамол применяется для лечения коклюша, так как токсины микроорганизмов, вызывающих это заболевание, понижают функцию  $\beta_2$ -адренорецепторов и вызывают сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, препарат, возбуждая  $\beta_2$ -адренорецепторы, уменьшает приступы кашля и синюшность у детей. У беременных сальбутамол вызывает расслабление мускулатуры матки, поэтому применяется для ослабления родовой деятельности и сохранения плода при преждевременных родах, при этом у матери, плода и новорожденного возможно развитие тахикардии и гипогликемии.

Препарат алупент применяется в виде аэрозолей и парентерально при приступах бронхиальной астмы, хронических астмоидных бронхитах и эмфиземе легких. Аэрозоль алупента вызывает расширение бронхов в течение 4-5 часов.

**Фенотерол** вызывает возбуждение ( $\beta_2$ -адренорецепторов по аденилатциклазному механизму, расширяет бронхи, кровеносные сосуды. Применяется в виде аэрозолей для лечения приступов бронхиальной астмы. Фенотерол в терапевтических дозах не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.


#### **$\alpha$ - и $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (лабеталол)**

Синтетический препарат **лабеталол** блокирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, причем  $\beta$ -адренорецепторы к нему более чувствительны. По блокирующему действию на  $\beta$ -адренорецепторы лабеталол уступает анаприлину, на  $\alpha$ -адренорецепторы — фентоламину. Лабеталол также препятствует обратному нейрональному захвату медиатора норадреналина, уменьшает сопротивление периферических сосудов, благодаря чему способствует снижению артериального давления. Препарат применяется для лечения гипертонической болезни, назначается энтерально, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, подвергается метаболизму в печени. Лабеталол и его метаболиты выделяются через почки.

#### **$\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

*(фентоламин, тропafen, дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин, празозин)*

Указанные препараты блокируют  $\alpha$ -адренорецепторы органов и сосудов и препятствуют действию эндогенных и экзогенных катехоламинов. Они блокируют постсинаптические  $\alpha_1$ -

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

и пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы. В результате блокады постсинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов медиатор адреналин не действует на заблокированные рецепторы, сосуды расширяются, артериальное давление понижается. Расширение сосудов кратковременно, так как адреноблокаторы блокируют и пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, в результате увеличивается выделение адреналина в синаптическую щель и адренергическая проводимость быстро восстанавливается, артериальное давление повышается и возможно учащение сердечных сокращений. Если после  $\alpha$ -адреноблокаторов ввести адреналин, то полностью извращается его действие — артериальное давление вместо повышения понижается, происходит блокада  $\alpha$ -адренорецепторов адренолитиками, адреналин не в состоянии их возбудить. Проявляется его действие на  $\alpha$ -адренорецепторы, возбуждение которых приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, их расширению и последующему снижению артериального давления. Практическое значение имеет действие  $\alpha$ -адреноблокаторов на постсинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы.

В результате блокады  $\alpha$ -адренорецепторов желудочно-кишечного тракта  $\alpha$ -адреноблокаторы повышают секрецию желез желудка и перистальтику кишечника. Препараты обладают миотропным, спазмолитическим свойством, они применяются при гипертонической болезни, болезни Рейно, облитерирующем эндартериите, так как в большей степени расслабляют сосуды конечностей.

**Фентоламин** применяется для диагностики и лечения гипертензии, возникшей в результате опухоли надпочечников — феохромоцитомы, гипотензивное действие его непродолжительно. Фентоламин препятствует сокращению прекапиллярных сфинктеров артериол и улучшает кровообращение в сердце, легких, почках, поэтому применяется при кардиогенном шоке.

Действие **тропафена** по сравнению с фентоламином более продолжительно, кроме того, он обладает атропиноподобным свойством. Алкалоиды *спорыньи* — **дигидроэрготоксин**, **дигидроэрготамин** — оказывают гипотензивное действие, расширяют артериолы, повышают тонус вен. Применяются для лечения начальных стадий гипертонической болезни, при спазмах мозговых сосудов — мигрени, эндартериите и болезни Рейно.


**Празозин** избирательно блокирует постсинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы, оказывает выраженное гипотензивное действие, расширяет артериолы и вены, уменьшает возврат венозной крови к сердцу, улучшает деятельность сердца, так как уменьшается и периферическое сопротивление сосудов. Применяется для лечения гипертонической болезни, особенно у подростков.

Противопоказано назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов при органических изменениях сердечно-сосудистой системы, их назначают с осторожностью при гастритах, особенно у детей. При длительном применении фентоламина возможно развитие выраженной гипогликемии.

## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

(анаприлин (пропранолол, обзидан), окспренолол, метопролол)

Указанные препараты блокируют  $\beta$ -адренорецепторы сердца, бронхов, кровеносных сосудов и других органов, препятствуют действию эндогенных и экзогенных катехоламинов. Из приведенных препаратов наиболее широко применяется **анаприлин**, который по химическому строению сходен с  $\beta$ -адреномиметиками *изадрином* и *сальбутамолом* (смотрите формулы), чем можно в некоторой степени объяснить блокирование  $\beta$ -адренорецепторов. Анаприлин блокирует в первую очередь  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, проводящей системы сердца и снижает атриовентрикулярную проводимость, автоматизм, в результате чего уменьшаются сила сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца, потребность миокарда в кислороде, понижается артериальное давление. Гипотензивный эффект анаприлина связан также с уменьшением образования ренина под его

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

влиянием.

Анаприлин обладает антиаритмическим действием, которое объясняется блокированием  $\beta$ -адренорецепторов проводящей системы сердца, уменьшением симпатических влияний на сердце и удержанием калия во внутриклеточных мембранах.

Анаприлин обладает антиангинальным действием, снижая потребность миокарда в кислороде, оказывает положительное влияние на коронарное кровообращение, улучшается кровоснабжение в ишемических участках, снижает чувствительность сердечной мышцы к симпатическим влияниям. Анаприлин наряду с  $\beta_1$ -адренорецепторами связывает и  $\beta_2$ -адренорецепторы, в результате их блокирования повышается гликогенолиз, липолиз, в крови уменьшается содержание сахара, свободных жирных кислот. Препарат является антагонистом адреналина по влиянию на обменные процессы. В зависимости от вводимых доз анаприлин может оказывать успокаивающее, местноанестезирующее действие и уменьшать образование внутриглазной жидкости.

Анаприлин применяется при гипертонической болезни (особенно при повышении содержания ренина), стенокардии, тиреотоксикозе, гипертрофической кардиомиопатии, при синусовой и пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии, открытоугольной форме глаукомы, у детей в основном при суправентрикулярной аритмии и аритмиях, связанных с гиперфункцией щитовидной железы. При тиреотоксикозе повышается чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, в результате чего у больного появляются синусовая аритмия, беспокойство, тремор, потливость, повышаются показатели углеводного и липидного обмена. Назначение анаприлина уменьшает чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, тироксин превращается в трийодтиронин и устраняются вышеперечисленные симптомы тиреотоксикоза. Большое значение имеет применение анаприлина при кардиомиопатиях, при этом нормализуется общая гемодинамика и уменьшается гипоксия.

Препарат вводится энтерально и парентерально, при энтеральном применении хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, разрушается в печени, метаболиты выделяются с мочой. Введенный внутривенно, анаприлин обладает способностью задерживаться в легких, где его содержание в 25—100 раз выше, чем в крови; 80—96% анаприлина связывается с белками крови, 95% превращается в метаболиты.

**Побочные эффекты** анаприлина: развитие сердечной недостаточности, головокружение, затрудненное дыхание, брадикардия, аллергические реакции, тошнота, рвота, слабость. К одному из нежелательных эффектов анаприлина относятся явления бронхоспазма, которые он вызывает, блокируя  $\beta_2$ -адренорецепторы.


**Анаприлин противопоказан взрослым и детям при бронхиальной астме, синусовой брадикардии, атриовентрикулярном блоке, сердечно-сосудистой недостаточности, сахарном диабете и беременности.**

**Оксспренолол** подобно анаприлину, блокирует  $\beta$ -адренорецепторы сердца, вместе с тем он оказывает некоторое возбуждающее действие. Препарат обладает симпатомиметическим свойством, поэтому работа сердца уменьшается в меньшей степени и почти не наступает сужения бронхов. Окспренолол применяется в основном для лечения стенокардии, тахикардии, экстрасистолии и при аритмиях, возникших в результате приема токсических доз сердечных гликозидов. Применяется перорально.

**Атенолол** и **метопролол** кардиоселективно блокируют  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца и применяются для лечения гипертонической болезни, стенокардии и тахиаритмий различного происхождения.

## Занятие 9

### Заключительное занятие (коллоквиум) по разделу «Средства, влияющие на

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

## периферический отдел нервной системы».

**Цель занятия.** Закрепить и оценить знания о процессах фармакодинамики и принципах применения лекарственных средств, влияющих на афферентную и эфферентную иннервацию.

### 1. Вопросы для самоподготовки (теоретическая часть):


1. Анатомо-физиологические и биохимические особенности афферентной и эфферентной вегетативной нервной системы, их влияние на функции внутренних органов.
2. Местные анестетики: классификации. Сравнительная характеристика препаратов.
3. Фармакодинамика и фармакокинетика средств, препятствующих действию раздражающих факторов на чувствительные нервные окончания.
4. Механизм действия, цели назначения и показания к применению средств, раздражающих рецепторы кожи и слизистых оболочек.
5. Классификация и фармакодинамика отхаркивающих и рвотных средств. Противопоказания к применению.
6. Классификация, механизм действия и показания к применению слабительных средств.
7. Фармакодинамика и фармакокинетика желчегонных средств и горечей.
8. Лекарственная регуляция двигательной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта.
9. Механизмы действия различных медиаторных средств, вызывающих снижение внутриглазного давления.
10. Возможности фармакологической регуляции функций сердца с помощью медиаторных средств разного типа действия.
11. Механизм действия и особенности антигипертензивного эффекта ганглиоблокаторов, симпатолитиков,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов.
12. Фармакодинамика и фармакокинетика  $\beta$ -адреноблокаторов, их применение для лечения гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма.
13. Механизмы бронхолитического эффекта отхаркивающих средств, М-холиноблокаторов, ганглиоблокаторов,  $\beta$ -адреномиметиков,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметиков прямого и непрямого действия.
14. Сравнительная характеристика фармакодинамики М-холиномиметических и антихолинэстеразных средств. Отравление данными препаратами и меры помощи.
15. Сравнительная характеристика фармакодинамики и показаний к применению антиадренергических средств (симпатолитиков,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов).
16. Сравнительная характеристика фармакодинамики миорелаксантов.
17. Механизмы действия различных медиаторных средств, обладающих спазмолитической активностью.
18. Регуляция сократительной активности матки с помощью средств, влияющих на эфферентную иннервацию.
19. Фармакодинамика и фармакокинетика средств, влияющих на дофаминовые рецепторы.

### 2. Задание на выписывание 5 рецептов (практическая часть).

## Занятие 10

### СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА. СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ

**Цель занятия.** Изучить фармакологию, общую характеристику наиболее типичных эффектов средств для наркоза, особенности действия отдельных препаратов, показания и противопоказания к применению, побочные эффекты, осложнения во время и после наркоза. Изучить фармакологию этилового спирта, как средства, влияющего на ЦНС.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Методические указания к занятию		

### Вопросы для самоподготовки:

1. История открытия и применения средств для наркоза (У. Мортон, Н.И. Пирогов, Н.П. Кравков).
2. Стадии наркоза, их общая характеристика.
3. Механизм возникновения, проявления и профилактики стадии возбуждения.
4. Возможные осложнения каждой стадии наркоза, их профилактика и лечение.
5. Механизмы действия средств для наркоза. Понятие о широте наркотического действия.
6. Классификация средств для наркоза в зависимости от путей введения их в организм.
7. Ингаляционный наркоз, его преимущества и недостатки. Факторы, способствующие абсорбции и элиминации ингаляционных средств для наркоза.
8. Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза (активность, скорость развития наркоза, анальгетическое и мышечно-расслабляющее свойства, последствие, влияние на сердечно-сосудистую систему, огнеопасность).
9. Достоинства и недостатки неингаляционного наркоза.
10. Особенности действия средств для неингаляционного наркоза, их сравнительная оценка (скорость развития наркоза, анальгетическое и мышечно-расслабляющее свойства, продолжительность действия, последствие).
11. Средства, повышающие чувствительность миокарда к катехоламинам. Опасность их применения.
12. Профилактика побочных эффектов, возникающих при применении средств для наркоза.
13. Понятие о комбинированном, базисном, смешанном и потенцированном наркозе.
14. Этиловый спирт, его местное и резорбтивное действие. Применение этилового спирта в медицинской практике. Острое отравление алкоголем. Лечение этого состояния. Принципы фармакотерапии хронического алкоголизма.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Кетамина гидрохлорид (калипсол)  
 Натрия оксибутират  
 Пропанидид  
 Спирт этиловый  
 Тетурам (антабус)  
 Тиопентал-натрий  
 Фторотан  
 Энфлуран

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 5, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для неингаляционного наркоза; 2) неингаляционное средство для наркоза короткого действия; 3) средство для наркоза - производное барбитуровой кислоты; 4) для ингаляционного наркоза; 5) средство, задерживающее окисление этилового спирта; 6) средство для наркоза - производное  $\gamma$ -оксималяной кислоты; 7) для вводного наркоза; 8) для базисного наркоза; 9) неингаляционное средство для наркоза длительного действия; 10) средство, повышающее устойчивость мозга к гипоксии; 11) для купирования судорожного синдрома; 12) неингаляционное средство для наркоза средней продолжительности действия; 13) для лечения алкоголизма; 14) средство, вызывающее "диссоциативную анестезию"; 15) средство для наркоза в твердой лекарственной форме.


Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Таблица 5

## Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Фторотан (Phthorothanum)	Флаконы по 50 мл
Тиопентал-натрий (Thiopentalum-natrium)	Флаконы, содержащие по 1 г порошка
Кетамина гидрохлорид (калипсол) (Ketamini hydrochloridum)	Ампулы по 2 и 10 мл 5% р-ра
Пропанидид (Propanidide)	Ампулы по 10 мл 5% р-ра
Натрия оксибутират (Natrii oxybutiras)	Ампулы по 10 мл 20% р-ра
Тетурам (антабус) (Teturamum)	Таблетки по 0,15 (0,25) г

Средства для наркоза. Хирургический наркоз - это состояние обратимого угнетения ЦНС, которое проявляется исключением сознания, утратой чувствительности (главным образом болевой), подавлением рефлексов, миорелаксацией с сохранением жизненно важных функций организма. Для общей анестезии используют ингаляционные и неингаляционные средства (табл. 1).

Различают следующие виды наркоза: вводный, базисный, основной и комбинированный.

Основные требования к средствам для наркоза: отсутствие стадии возбуждения, достаточная глубина наркоза, управляемость глубиной наркоза, минимальные побочные эффекты, быстрый выход из наркоза без последствий.

Таблица 1.

## Классификация средств для наркоза


Средства для ингаляционного наркоза		Средства для неингаляционного наркоза		
Жидкие летучие вещества	газообразные вещества	кратковременного действия (до 5 мин)	средней продолжительности (20 -50 мин)	длительного действия (более 60 мин)
Эфир для наркоза, фторотан, энфлуран, изофлуран	Закись азота, циклопропан	Пропанидид, (сомбревин) пропофол	Предион, тиопентал-натрий, гексенал, кетамин	Натрия оксибутират

**Механизм действия средств для наркоза.** Общие анестетики угнетают межнейрональную передачу возбуждения в ЦНС, что вызывает функциональную дезинтеграцию и развитие наркоза. Неспецифическое связывание общих анестетиков с мембранами нейронов изменяет проницаемость ионных каналов и нарушает процессы деполяризации.

Общие анестетики оказывают угнетающее действие на ЦНС. Отмечают 3 стадии наркоза: аналгезии, возбуждения, хирургического наркоза.

Сравнительная характеристика средств для ингаляционного и неингаляционного наркоза представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

### Сравнительная характеристика ингаляционных средств для наркоза

Показатель	Эфир для наркоза	Фторотан	Закись азота	Циклопропан
Активность	Выражена	Высокая	Низкая	Выражена
Наркотическая широта, об%	2-15	0,5-2,5	70-80	15-18
Стадия возбуждения	Выражена	Не выражена	Мало выражена	Обычно отсутствует

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

Противопоказания к применению средств для наркоза представлены в табл. 4.

Таблица 3.

### Сравнительная характеристика средств для неингаляционного наркоза


Влияние на системы	Препараты						
	гексенал	тиопентал-натрия	предион	натрия оксибутират	пропанидид	кетамин	пропофол
Сердечно-сосудистую	угнетение сосудодвигательного центра		практически не влияет		снижение АД, брадикардия	Стимуляция сердечной деятельности, повышение АД	гипотензия, брадикардия,
Дыхательную	возможно угнетение	угнетает	не влияет		возможно угнетение		возможно апноэ
Особенность наркоза	кратковременные операции и вводный	активирует вагусные реакции	хорошо расслабляет мышцы	слабая сила наркотического действия	отсутствует последствие	длительный период выхода из наркоза, вызывает галлюцинации, не вызывает глубокого хир.наркоза	после пробуждения - тошнота, рвота, головная боль

Таблица 4.

### Противопоказания к применению средств для наркоза

Препарат	Противопоказания
Эфир для наркоза	Острые заболевания дыхательных путей, заболевания печени
Фторотан	Нарушения сердечного ритма, гипертензии, феохромоцитомы
Тиопентал-натрий	Органические заболевания печени
Пропанидид	Шок, декомпенсация сердечной деятельности, поражения печени,



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

	недостаточность почек
Пропофол	Эпилепсия, нарушения функции печени, почек
Преион	Тромбофлебит, гиперкоагуляция
Кетамин	Нарушения мозгового кровообращения, выраженная гипертензия
Натрия оксибутират	Гипокалиемия, миастения

Неингаляционные анестетики иногда вызывают побочные эффекты (табл.5), часть из которых успешно предупреждается премедикацией.

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

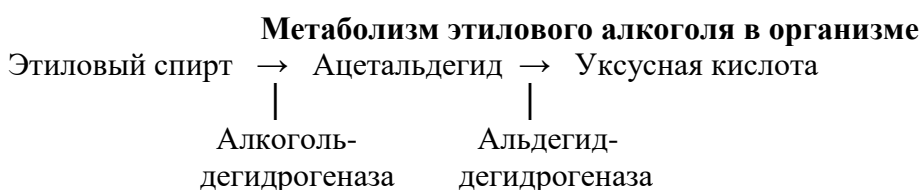
Таблица 5.

#### Побочные эффекты некоторых анестетиков и меры помощи

Препарат	Побочные эффекты	Меры помощи
Барбитураты	Гепатотоксичность Угнетение дыхания	Исключить использование Бемеград
Преион	Тромбофлебит	До и после введения препарата "промыть" вену изотоническим раствором хлорида натрия
Кетамин	Галлюцинации	Бензодиазепины в премедикацию
Фторотан	Гипотония, уменьшение силы сер- дечных сокращений, сенсбилизация миокарда к адреналину	Преднизолон

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

Схема 1.




На каждой стадии отщепляется Н<sup>+</sup> и таким образом восстанавливают НАД и НАДФ.

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

**Резорбтивное действие** этилового спирта связано с влиянием на ЦНС, которую он оказывает наркотическое действие. В малых дозах он угнетает процессы внутреннего торможения в коре, в больших - оказывает прямое угнетающее действие на процессы возбуждения.

**Центральные эффекты алкоголя в малых дозах:** угнетение сосудодвигательного центра (расширение сосудов кожи и увеличение теплоотдачи), снижение продукции антидиуретического гормона (мочегонное действие). После фазы расширения сосудов наступает спазм сосудов кожи, мозга, сердца.

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

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Алкоголь повышает агрегацию тромбоцитов. В малых дозах является индуктором, а в больших дозах - ингибитором микросомальных ферментов печени и угнетает желчеотделение. Оказывает антигистаминное и десенсибилизирующее действие.

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

**Показания к назначению этилового спирта:**

- как антисептик (70%),
- для приготовления лекарственных форм,
- для повышения аппетита и усиления желудочной секреции (8-12% алкоголь в количестве 30 мл),
- в качестве пеногасителя при отеке легких,
- гангрена легкого,
- как источник энергетического материала у истощенных больных,
- в противошоковой терапии,
- при отморожениях,
- в качестве раздражающего средства (растирания).

**При остром отравлении** алкоголем развивается **алкогольная кома**.

**Меры помощи:** восстановление функции дыхания (ИВЛ, аналептики), промывание желудка, введение поляризующей смеси, восстановление кислотно-щелочного равновесия, симптоматическая терапия (эфедрин, строфантин, кортикостероиды и др.).

**Лечение** алкоголизма: условно-рефлекторная терапия с помощью апоморфина гидрохлорида, применение сенсibiliзирующих средств (дисульфирам - тетурам, радотер, эспераль, антабус - ингибиторальдеги ддегидрогеназы).

**Устранение алкогольной абстиненции.** Унитиол внутримышечно, натрия тиосульфат 30% раствор внутривенно по 15-20 мл в течение 10-15 дней, 40% раствор глюкозы, 25% раствор магния сульфата, дезинтоксикационная терапия. Антиоксиданты (карнитина хлорид). Блокаторы Са-каналов (нитрендипин, нимодипин, циннаризин, финоптин). Витамины (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, никотиновая, аскорбиновая кислота).

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

**Помощь при отравлении:** 30% этанол 50 мл внутрь через 3 ч или внутривенно 5% раствор, промывание желудка, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы (трисамин).

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


## Занятие 11

### СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

**Цель занятия.** Ознакомиться с современной классификацией, механизмом действия различных групп снотворных средств и показаниями для их применения. Изучить классификацию, фармакокинетику, фармакодинамику, показания, противопоказания к применению и побочные эффекты противоэпилептических и противопаркинсонических средств.

**Вопросы:**

1. Особенности физиологии и патологии сна.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


2. Классификация снотворных средств в зависимости от их химической структуры и продолжительности действия, препараты.
3. Влияние снотворных средств на структуру сна. Механизмы снотворного действия.
4. Требования, предъявляемые к снотворным средствам. Принципы их клинического применения. Проблемы, возникающие при применении снотворных средств.
5. Острое и хроническое отравление снотворными средствами, принципы их фармакотерапии. Антагонисты снотворных средств бензодиазепинового ряда (флумазенил).
6. Классификация, препараты, механизм действия, показания и противопоказания, побочные эффекты противоэпилептических средств.
7. Сравнительная оценка эффективности отдельных препаратов при различных формах эпилепсии.
8. Лекарственные средства, применяемые для купирования судорожного синдрома.
9. Основные принципы фармакотерапии болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма. Классификация противопаркинсонических средств по механизму их действия.
10. Фармакокинетика, механизмы действия, показания и противопоказания к применению противопаркинсонических средств, стимулирующих дофаминергические процессы (леводопа, бромокриптин).
11. Сравнительная оценка эффективности противопаркинсонических препаратов различных групп.
12. Основные побочные эффекты противопаркинсонических препаратов.
13. Применение ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид), блокаторов периферических дофаминовых рецепторов (домперидон), ингибиторов КОМТ (толкапон), «атипичных» нейролептиков (клозапин) для уменьшения побочного действия леводопы.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Баклофен	Наком (синдопа)
Бензобарбитал	Натрия вальпроат
Бромокриптин	Нитразепам
Диазепам	Селегилин (депренил)
Дифенин	Сибазон
Зопиклон	Толкапон
Карбамазепин (финлепсин)	Фенобарбитал
Клоназепам	Флумазенил
Ламотриджин	Циклодол (паркопан)
Леводопа	Этосуксимид
Мелатонин (мелаксен)	
Мидантан (амантинзин)	

#### **ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Используя табл. 6, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для лечения бессонницы; 2) для потенцирования сосудорасширяющих средств; 3) производное барбитуровой кислоты; 4) противопаркинсоническое средство с центральной холиноблокирующей активностью; 5) для купирования судорожного синдрома; 6) для профилактики больших припадков эпилепсии; 7) для профилактики малых приступов эпилепсии; 8) снотворное средство при привыкании к барбитуратам; 9) агонист бензодиазепиновых рецепторов; 10) для обезболивания при невралгии тройничного нерва; 11) средство, мало изменяющее структуру сна; 12) противоэпилептическое средство с выраженным снотворным эффектом; 13) снотворное средство, обладающее транквилизирующей активностью; 14) для профилактики психомоторных эквивалентов; 15) противопаркинсоническое средство, являющееся предшественником дофамина; 16) снотворное

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

средство для парентерального введения; 17) противоэпилептическое средство, не вызывающее сонливости; 18) для потенцирования эффекта ненаркотических анальгетиков; 19) снотворное средство с невыраженным феноменом “отдачи”.

Таблица 6

Список препаратов для выписывания рецептов


Препарат	Лекарственная форма
Фенобарбитал (Phenobarbitalum)	Таблетки по 0,05 (0,1) г
Нитразепам (радедорм, эуноктин) (Nitrazepam)	Таблетки по 0,005 г
Сибазон (диазепам, реланиум) (Sibazonum)	Ампулы по 2 мл 0,5% р-ра, таблетки по 0,005 г
Дифенин (Dipheninum)	Таблетки по 0,117 г
Карбамазепин (финлепсин) (Carbamazepine)	Таблетки по 0,2 г
Этосуксимид (Ethosuximidum)	Капсулы по 0,25 г
Циклодол (паркопан) (Cyclodolum)	Таблетки по 0,002
Леводопа (Levodopa)	Капсулы и таблетки по 0,25 (0,5) г

В структуре сна выделяют две фазы – медленноволнового (переднемозгового) и быстроволнового (заднемозгового, парадоксального) сна, которые характеризуются соответственно медленными и быстрыми волнами на ЭКГ. Они сменяют друг друга несколько раз во время ночного сна. Фаза медленного сна составляет 75-80% от общей продолжительности сна. Во время медленного сна глазные яблоки неподвижны, мышечный тонус сохранен, мышцы подчелюстной области напряжены, наблюдается повышение секреции гормона роста у детей. Вероятными медиаторами, отвечающими за возникновение медленноволнового сна, являются ГАМК, серотонин, пептид «дельта-сна». Во время парадоксального сна отмечается быстрое движение глазных яблок, расслабление мышц, артериальное давление повышено или нестабильно, может быть тахикардия. Полагают, что парадоксальный сон необходим для ассоциативных процессов и консолидации памяти. В возникновении быстроволнового сна существенную роль играют катехоламины (преимущественно норадреналин) и ацетилхолин.

Дефицит медленноволнового сна вызывает чувство хронической усталости, тревоги, снижение умственной работоспособности, двигательную неуравновешенность. Недостаточность парадоксального сна может стать причиной повышенной возбудимости, неврозов.

Различают несколько причин нарушений сна: физиологические – из-за нарушений нормального биоритма (ночные дежурства); психологические (положительные или отрицательные эмоции, напряжение умственной деятельности, особенно вечером); патологические (боли, кашель, зуд); психиатрические (страх, депрессия); фармакологические (прием кофеина, теофиллина); при специальных синдромах (ночные апноэ, насильственные движения конечностей и пр.); идиопатические - без видимых причин.

Снотворными препаратами называются вещества, способствующие засыпанию,  
Форма А

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

нормализующие длительность и глубину сна при его нарушении, не связанном с соматической патологией.

Механизм действия снотворного средства сводится к ослаблению процесса возбуждения и усилению процесса торможения.

Принципы назначения снотворных средств:

1. Назначаются тогда, когда причина бессонницы неизвестна или ее нельзя устранить. Виды нарушений сна могут быть различными: пресомническими, когда нарушен только процесс засыпания; интрасомнические, когда у человека поверхностный сон, частые пробуждения, чувство непрекращающейся умственной деятельности; постсомнические – раннее пробуждение, возможная последующая сонливость.

2. При нарушении процесса засыпания, но достаточной продолжительности сна применяют препараты короткого и среднего действия. Для удлинения сна (в случаях, когда засыпание не нарушено, но сон кратковременный) назначают снотворные короткого и быстрого действия.

3. Снотворные препараты следует принимать за 20-30 мин до сна при нарушении засыпания.

Требования, предъявляемые к снотворным средствам:

1. Должны действовать быстро, вызывать глубокий и продолжительный (6-8 ч) сон.

2. Основное требование, предъявляемое к снотворным препаратам, состоит в том, чтобы они вызывали сон, максимально сходный с нормальным физиологическим сном (не нарушали структуру).

3. Должна быть достаточная широта терапевтического действия, не должно быть побочных эффектов, кумуляции, привыкания, психической и физической зависимости.

Классификация снотворных средств:

Различают три поколения снотворных средств:

I. К первому поколению относят

1. Производные барбитуровой кислоты - барбитураты, которые по длительности действия делят на 3 группы:

а) длительного (фенobarбитал, барбитал)

б) средней продолжительности (барbamил, этаминал, циклобарбитал, эстимал)

в) ультракороткого действия (гексенал, тиопентал)

В качестве снотворных применяются две группы барбитуратов.

2. Препараты разных химических групп (глютимид, бромизовал, хлоралгидрат, метаквалон, натрия оксибутират, фенибут).

II. Ко второму поколению относят

1. Производные бензодиазепина.

По продолжительности действия делят на:

а) средней продолжительности действия (нитразепам (эуноктин, радедорм, могадон), феназепам, сибазон, флуразепам),


б) короткого действия (триазолам, мидазолам).

2. Небензодиазепиновые соединения (зопиклон, золпидем)

III. К третьему поколению относят L-триптофан, мелатонин.

1. При приеме барбитуратов длительного действия снотворный эффект возникает через 30-60 мин и длится 8 ч и более часов, при приеме препаратов средней продолжительности действия эффект развивается через 10-20 мин и длится 4-6 ч.

Механизм действия барбитуратов: нарушают синаптическую передачу импульса из-за активирования системы тормозного медиатора (ГАМК), угнетения освобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Раньше других структур головного мозга угнетают восходящую ретикулярную формацию, подавляют ее активирующее влияние на кору головного мозга, что и вызывает гипноседативный эффект. Вызывают привыкание, синдром отмены, последствие, нарушают структуру сна. Вместе с тем, укорочение парадоксальной фазы иногда используют у

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Барбитураты применяют в качестве противосудорожных средств, для премидикации перед операциями, при неврозах, для профилактики и лечения гипербилирубинемии.

Отравление барбитуратами возникает при случайной или преднамеренной передозировке. Клиническая картина: вялость, сонливость, быстро переходящие в коматозное состояние по типу наркоза, часто патологии органов дыхания (ателектазы, отек легкого) или почек. Смерть чаще всего наступает от паралича структур головного мозга, регулирующих дыхание и сосудодвигательную функцию. Лечение начинают с промывания желудка, введения активированного угля, форсированного диуреза, устранения ацидоза. При коматозном состоянии больного переводят на ИВЛ, так как кислородное голодание усиливает депрессивное действие барбитуратов.

2. Глутетимид быстро всасывается из ЖКТ, полностью биотрансформируется в печени. Снотворный эффект наступает через 30 мин после приема и длится 10 часов. Механизм действия, как у барбитуратов.

Хлоралгидрат применяется крайне редко. В организме превращается в трихлорэтанол, обладающий гипноседативным действием. Из-за раздражающего действия применяют в виде клизм с крахмальной слизью. Быстро всасывается, ускоряет наступление сна, но не влияет на продолжительность и структуру, может нарушать функции печени и миокарда из-за метаболита (трихлоруксусной кислоты).

Магния сульфат угнетает передачу возбуждения в возбуждающих синапсах.

Натрия оксibuтират и фенибут действуют подобно медиатору торможения (гамма-аминомасляной кислоте). Длительность действия 3-8 ч. Удлиняет медленноволновый сон, не влияя на быстроволновый. Не вызывает привыкание. Мало вызывает пристрастие.

Метаквалон вызывает сон через 15-30 мин длительностью 6-8 ч. Обладает противокашлевым, противосудорожным, местноанестезирующим и спазмолитическим действием. Усиливает эффекты барбитуратов и анальгетиков. Применяют при бессоннице, в том числе и связанной с острыми и хроническими заболеваниями. При передозировке возможно развитие коматозного состояния, угнетение дыхания, судороги.

Бромизовал оказывает седативное и умеренное снотворное действие. Хорошо переносится. Снотворное действие усиливается при приеме с амидопирином.

Производные бензодиазепаина угнетают лимбическую систему и связь лимбической системы с корой. Активируют бензодиазепиновые рецепторы, сопряженные с ионоформ хлора. Активация этих рецепторов облегчает связывание ГАМК с гамма-аминомасляными рецепторами и повышают чувствительность этих рецепторов к тормозному действию гамма-аминомасляной кислоты, раскрывают хлорные каналы, вызывают торможение нейронов, участвующих в формировании эмоций человека.

Чаще всего применяют как снотворное нитразепам, эффект которого проявляется через 20-40 мин и длится 6-8 ч.


Вызывают привыкание, но редко - пристрастие. Могут вызвать симптомы лишения: раздражительность, потливость, страх, нервозность, нарушения засыпания. Поэтому отменяют постепенно.

Триазолам, мидазолам вызывают сон, который длится 2-3 ч и наступает через 10-20 мин.

В настоящее время часто используют комбинацию сибазона и циклобарбитала – релаформ, действие которого начинается через 5-10 мин и длится 6-8 ч. При приеме препарата может возникнуть психическая и физическая зависимость.

Небензодиазепиновые соединения (зопиклон, золпидем) взаимодействуют с ГАМК-бензодиазепин-барбитурным комплексом

III. L-триптофан является предшественником серотонина. Способствует засыпанию,

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

возникновению сна нормальной глубины и продолжительности, без нарушения его структуры. У препарата большая широта терапевтического действия, нежелательных эффектов не отмечено. Однако препарат пока не нашел широкого применения.

Мелатонин увеличивает концентрацию ГАМК в ЦНС и сератонина в среднем мозге и гипоталамусе, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и сератонина. Регулирует цикл сон-бд-рствование. Улучшает качество сна, ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, не вызывает состояния вялости, разбитости после пробуждения.

Побочные эффекты: головная боль, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции.

Обычно снотворные укорачивают фазу «быстрого» сна. При их отмене наступает «феномен отдачи» (удлинение фазы «быстрого» сна и из-за этого кошмары).

При длительном назначении снотворных средств наступает привыкание, т.е. ослабление их действия. Наиболее выраженное привыкание отмечается при назначении барбитуратов, так как они вызывают образование микросомальных ферментов, разрушающих их. Поэтому препараты нельзя назначать длительно, препараты надо менять.

Препараты, которые накапливаются в организме, вызывают «последствие» - сонливость, вялость.

Снотворные применяют не только при бессоннице, но и в качестве седативных (1/5 - 1/10 часть разовых максимальных доз), противосудорожных средств, для потенцирования гипертонических средств, спазмолитических, антигистаминных.

#### ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

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

Судороги и судорожные состояния являются симптомами ряда заболеваний ЦНС (менингит, энцефалит, эпилепсия, острые нарушения мозгового кровообращения – отек мозга, гипоксия), нарушений обменных процессов в организме (гипогликемия, гипокальциемия, гипертермия), отравления некоторыми ядами и лекарствами (бемеград, стрихнин, новокаин, наркотические анальгетики, ФОС и др.).

Основная причина судорог – нарушение гемодинамики по типу коллапса и мозгового кровообращения (отек, гипоксия мозга).

Борьба с судорожным состоянием должна включать постоянный контроль за дыханием и уровнем АД. Если выяснен фактор, спровоцировавший судороги, надо немедленно его устранить: при гипокальциемии назначают препараты кальция, при гипогликемии глюкозу, при высокой температуре – жаропонижающие средства. Одновременно используют противосудорожные препараты.

Если этиология судорог не ясна, симптоматическую терапию начинают с применения противосудорожных средств.

1) фенобарбитал или дифенин внутримышечно.

2) Магния сульфат.

3) Хлоралгидрат в клизме.


4) Транквилизаторы (реланиум).

Миорелаксанты (дитилин).

Средства для наркоза (натрия оксибутират, закись азота).

Противосудорожные препараты делят на две группы: мало угнетающие дыхание (натрия оксибутират, бензодиазепины, лидокаин). Существенно угнетающие дыхание (барбитураты, магния сульфат, хлоралгидрат).

В крайних случаях применяют периферические миорелаксанты. Для лечения различных форм эпилепсии применяются противоэпилептические средства. Противосудорожные (в том числе и противоэпилептические) средства ослабляют процессы возбуждения или усиливают процессы

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

торможения в ЦНС.

Специальное значение имеют противосудорожные средства, применяемые для лечения эпилепсии (epilepsia – припадок) – хронического заболевания ЦНС сложного генеза, проявляющегося периодически возникающими судорожными приступами. При данном заболевании возникает синхронная деполяризация группы нейронов (в норме мембранная деполяризация нейронов происходит несинхронно), что приводит к возникновению патологического эпилептогенного очага. Он может иметь локализованный характер (очаговая эпилепсия), а может распространяться на ткани мозга и вызывать генерализованные судороги. Сверхчувствительность нейронов связывают либо с повышением стимулирующих нейромедиаторов (глутамата), либо со снижением активности тормозных медиаторов (ГАМК, глицин), а также с нарушением проницаемости клеточных мембран для ионов натрия и калия. Противозепилептические средства предупреждают развитие проявлений эпилепсии, снижая активность нейронов эпилептического очага. Применяются для профилактики приступов эпилепсии.

#### Возможные механизмы действия противозепилептических средств


Препарат	Механизм действия
Дифенин	Снижает возбудимость нейронов за счет угнетения тока ионов натрия и кальция, угнетает передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны спинного мозга, увеличивает содержание ГАМК
Фенобарбитал	Непрямое ГАМК-миметическое действие, снижает возбудимость нейронов
Триметин, этосуксимид	Угнетают полисинаптические рефлексии спинного мозга, снижают лабильность нейронов и внутриклеточное содержание ионов натрия, блокируют Са-каналы Т-типа
Клоназепам	Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы
Ламотриджин	Блокада Na-каналов, снижение высвобождения возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний
Натрия вальпроат	Угнетает биотрансформацию и стимулирует образование ГАМК, блокирует Са-каналы (Т-типа)
Карбамазепин	Ингибирует фермент, разрушающий ГАМК

#### Классификация противозепилептических средств по клиническому применению

Форма эпилепсии	Препараты
Большие судорожные припадки	Фенобарбитал, дифенин, гексамидин, натрия вальпроат, ламотриджин
Эпилептический статус	Сибазон, лоразепам, клоназепам, фенобарбитал-натрий, средства для наркоза
Психомоторные эквиваленты	Карбамазепин, дифенин, гексамидин, клоназепам, ламотриджин
Малые приступы эпилепсии	Этосуксимид, триметин, клоназепам, натрия вальпроат, ламотриджин
Миоклонус-эпилепсия	Клоназепам, сибазон, нитразепам, натрия вальпроат

По возможности надо использовать один препарат. Противозепилептические препараты часто применяют комбинировано (одновременно или последовательно). При этом переход от одного к другому противозепилептическому препарату должен происходить постепенно, с



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

уменьшением дозы ранее применявшегося препарата и нарастающим увеличением дозы нового препарата. Проводить непрерывную терапию. При отсутствии припадков в течение 4-5 лет при отсутствии патологических изменений на электроэнцефалограмме. При длительном назначении препаратов они вызывают привыкание. Лечение длительное (4-6 месяцев).

Карбамазепин, дифенинин, этосуксимид также эффективны при невралгии тройничного нерва, так как имеются общие патологические механизмы эпилепсии и невралгии тройничного нерва.

### ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

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

При паркинсонизме необходимо угнетать процессы возбуждения и усиливать процессы торможения в синапсах базальных ганглиев, т.е. усилить влияние симпатической системы и ослабить влияние парасимпатической.

Классификация противопаркинсонических средств:

- предшественники дофамина: леводопа, наком (синемет), мадопар.
- дофаминомиметики: мидантан, глудантан, бромокриптин, перголид, перголид, селегилин (депринил), толкапон;
- центральные холинолитики: циклодол, тропацин, мидантан и бипериден;
- агонисты ГАМК-ергической системы: пирацетам, фенибут, пантогам.

Комбинированные препараты: наком, синемет, мадопар

Дофамин, вводимый в организм, плохо проникает через гематологический барьер, поэтому в организм вводится L-ДОФА, из которого образуется в нейронах ЦНС дофамин и норадреналин. Побочные эффекты: тошнота, рвота; ортостатическая гипотония, тахикардия, аритмия; дискинезии; бессонница, беспокойство, депрессии, галлюцинации. Редко – мидриаз, обострение подагры.

Для уменьшения побочных периферических явлений леводопу комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (наком (леводопа + карбидопа), мадопар (леводопа + бенсеразид)). Карбидопа и бенсеразид – блокаторы периферической ДОФА-декарбоксилазы (фермента, инактивирующего леводопу в периферических тканях), повышающие поступление леводопы в мозг.

Бромокриптин и перголид – агонисты дофамина, стимулируют D<sub>2</sub>-рецепторы, (перголид – и D<sub>1</sub>).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, обстипация; ортостатическая гипотония, аритмии; реже чем при приеме леводопы – дискинезии, чаще – психические расстройства. Редко – головная боль, гепатотоксичность, кровотечения.

Селегилин – селективный ингибитор MAO-B – фермента, инактивирующего дофамин. Самостоятельно применяется редко, сочетается с леводопой.


Побочные эффекты: усиление дискинезии, возбуждение, галлюцинации, повышение АД, отеки.

Толкапон обратимо угнетает КОМТ, участвующую в инактивации дофамина и леводопы.

Побочные эффекты: диарея, повышение активности трансаминаз печени, редко - бессонница, дискинезии.

Мидантан – блокатор рецепторов возбуждающих аминокислот в области полосатого тела (неостиаума). Центральный M-холинолитик.

Побочные эффекты: депрессия, бессонница, галлюцинации. Головная боль, сердечная недостаточность. Редко – судороги.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

## Занятие 12

### Седативные средства, транквилизатор, нейролептики. Средства для лечения маний.

**Цель занятия:** Изучить классификацию, фармакодинамику, показания к применению, противопоказания и побочные эффекты седативных средств, транквилизаторов, нейролептиков и средств для лечения маний.

#### Вопросы для самоподготовки:


1. Достижения и актуальные проблемы современной психофармакологии. Вклад отечественных ученых в развитие этой отрасли фармакологии.
2. Седативные средства: препараты, механизмы их действия, показания к применению. Хроническое отравление бромидами, меры помощи.
3. Классификация, фармакодинамика различных групп, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты транквилизаторов (анксиолитиков), возможность развития лекарственной зависимости.
4. Механизм действия анксиолитиков со слабым седативным и снотворным эффектом.
5. Особенности действия веществ разного химического строения с анксиолитическим эффектом (буспирон).
6. Классификация нейролептиков. Понятие о «типичных» и «атипичных» антипсихотических средствах.
7. Сравнительная характеристика фармакодинамики различных групп нейролептиков.
8. Потенцирование действия средств для наркоза и анальгетиков.
9. Показания к применению нейролептиков. Профилактика и лечение побочных эффектов, возникающих при применении нейролептиков.
10. Сравнительная характеристика фармакодинамики седативных средств, транквилизаторов и нейролептиков.
11. Средства для лечения маний, основные побочные эффекты солей лития.

#### Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:

Азалептин (клозапин)	Мебикар
Аминазин	Мезапам
Буспирон	Настойка валерианы
Галоперидол	Натрия бромид
Диазепам (сибазон, седуксен, реланиум)	Трифтазин
Дроперидол	Феназепам
Лития карбонат	Хлозепид (элениум)

#### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл.7, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для лечения невроза; 2) для потенцирования средств для наркоза; 3) самый активный транквилизатор; 4) анксиолитик, обладающий центральным мышечно-расслабляющим действием; 5) средство, устраняющее чувство страха и нервного напряжения; 6) для купирования судорожного синдрома; 7) седативное средство; 8) транквилизатор, не обладающий снотворным эффектом; 9) назначаемое при бессоннице; 10) для потенцирования ненаркотических анальгетиков; 11) анксиолитик для парентерального введения; 12) назначаемое при эпилептическом статусе; 13) для лечения абстиненции при алкоголизме; 14)

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

для потенцирования наркотических анальгетиков; 15) для нейролептанальгезии; 16) для купирования гипертонического криза; 17) для лечения психоза; 18) назначаемое при рвоте; 19) для купирования психомоторного возбуждения; 20) назначаемое при икоте; 21) средство, вызывающее гипотермию; 22) для лечения маний.

Таблица 7

#### Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Настойка валерианы (Tinctura Valerianae)	Флаконы по 30 мл
Феназепам (Phenazepamum)	Таблетки по 0,0005 (0,001) г
Мебикар (Mebicarum)	Таблетки по 0,3 (0,5) г
Хлордиазепоксид (хлосепид) (Chlordiazepoxide)	Таблетки по 0,005 г, покрытые оболочкой
Нозепам (Nozepamum) (тазепам)	Таблетки по 0,01 г
Сибазон (диазепам, реланиум) (Sibazonum)	Ампулы по 2 мл 0,5% р-ра, таблетки по 0,005 г
Аминазин (Aminazinum)	Ампулы по 2 и 10 мл 2,5% р-ра, драже по 0,025 (0,1) г
Дроперидол (Droperidolum)	Ампулы по 5 и 10 мл 0,25% р-ра
Лития карбонат (Lithii carbonas)	Таблетки по 0,3 г, покрытые оболочкой

**ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА** – препараты, преимущественно действующие на психические функции человека, корригирующие его эмоции, мотивации поведения и психомоторную активность. Они нашли широкое применение для лечения психозов, неврозов, психического недоразвития, а также у психически здоровых людей для снятия тревоги, эмоционального напряжения, судорог.

К психотропным препаратам относятся:

нейролептики, транквилизаторы, седативные препараты, которые преимущественно угнетают психическую деятельность человека;

нормотимические средства (препараты лития), обладающие модулирующим действием, то есть их эффект зависит от исходного состояния больного;

антидепрессанты и психостимуляторы, преимущественно повышающие уровень эмоциональных реакций;

аналептики, возбуждающие жизненно важные центры продолговатого мозга;


препараты, стимулирующие функции спинного мозга;

ноотропные средства, улучшающие процессы памяти, обучения.

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

#### СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

**Седативными** (успокаивающими) средствами называют лекарственные препараты, понижающие повышенную раздражимость (*соли брома (натрия и калия бромиды,*

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

*бромкамфара), препараты из корня валерианы, травы пустырника, травы пассифлоры и др. растений, комбинированные препараты (валокормид, корвалол), снотворные (в малых дозах))).*

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

Усиливают процессы торможения или повышают процесс возбуждения, облегчают наступление сна и углубляют его.

**Седативные препараты** применяются при разнообразных состояниях повышенной раздражимости, для начального лечения неврозов, бессоннице, психосоматических заболеваниях. В качестве седативных применяют снотворные в дозах, составляющих 1/10-1/5 часть разовой дозы. Потенцируют эффекты анальгетиков, снотворных, сосудорасширяющих, спазмолитиков, средств, угнетающих ЦНС.

Сочетание седативного и умеренного вегетативного компонентов позволяет применять их в начальном периоде гипертонической и язвенной болезни, при повышенной нервной возбудимости, неврозах, кардионеврозах, вегето-сосудистой дистонии, дискинезии желчевыводящих путей. Они малотоксичны, как правило хорошо переносятся.

**Бромиды.** *Калия бромид* преимущественно назначают больным с заболеваниями сердечно-сосудистой и выделительной системы, а *натрия бромид* - во всех остальных случаях.

Лечебная доза **бромидов** может колебаться от нескольких миллиграммов до нескольких граммов. Это зависит от индивидуальной чувствительности, от типа нервной системы.

**Механизм действия:** фармакологические свойства определяет бром, к которому чувствительны клетки ЦНС. Введенный в организм бром действует непосредственно на клетки нервной ткани, нарушая ионное равновесие внутри клетки. Замена хлора на бром резко усиливает торможений, вызываемое раздражением тормозного нерва и значительно слабее меняет реакцию при раздражении возбуждающего нерва, т.е. изменение состава внеклеточной жидкости нейронов приводит к усилению в них процессов торможения, что приводит к восстановлению равновесия между процессами возбуждения и торможения.

**Отрицательные явления:** сонливость, слабость, ослабление памяти. На коже возникают высыпания, похожие на угри, которые сопровождаются насморком, бронхитом. Необходимо усилить выделение при этом бромидов с помощью введения хлорида натрия (5-10 г в сутки) и жидкости (3-4 л в сутки).

**Препараты лекарственных растений (валерианы, пустырника, пассифлоры).** Механизм успокаивающего действия *валерианы* объясняют тем, что угнетение мозга происходит вследствие влияния запаха и вкуса препаратов на окончания чувствительных нервов носа и рта, т.е. имеют рефлекторный характер, а также резорбтивным угнетающим действием на ЦНС. *Валериана* также расслабляет спазм кишечника.


*Пустырник* содержит эфирные масла и малотоксичные алкалоиды. Его назначают главным образом при сердечно-сосудистых неврозах.

*Пассифлора* оказывает успокаивающее действие. Она может комбинироваться с пустырником и валерианой.

## НЕЙРОЛЕПТИКИ

В группу **нейролептиков** включают препараты разных химических классов:

1. Производные фенотиазина (*аминазин, трифтазин, левомепромазин (тизерцин), этаперазин, френолон, трифтазин, тиопроперезин (мажептил), перициазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс, меллерил)*),
2. Производные бутирофенона (*галоперидол, дроперидол, трифлуперидол (триседил)*),
3. Производные индола (*резерпин, карбидин*),

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

4. Производные тиоксантена (хлорпротиксен).
5. Разные: клозапин (лепонекс), сульпирид (эглонил).

Они обладают антипсихотической активностью. Применяются при психических заболеваниях. Кроме того, оказывают седативное и вегетотропное действие.

Антипсихотический эффект нейролептиков заключается в подавлении таких симптомов, как бред, галлюцинации, страх, агрессивность. Этот эффект связывают с блокированием дофаминовых рецепторов в лимбической системе.

Седативное действие связывают с блокадой  $\alpha$ -адренорецепторов в ретикулярной формации, торможением освобождения катехоламинов из пресинапса, а также угнетением  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Сильным седативным действием обладают аминазин, левомепрамазин, галоперидол, трифлуперидол, дроперидол. Но некоторые нейролептики (тиоридазин, периациазин, сульпирид, френолон) могут повышать возбудимость.

Блокируя дофаминовые рецепторы триггерной зоны, нейролептики оказывают противорвотное действие. Этаперазин, галоперидол, аминазин применяют при остро возникших тошноте, рвоте, икоте.

В результате угнетения адрено- и серотониновых рецепторов в гипоталамусе, расширения периферических сосудов и увеличения теплоотдачи, а также вследствие понижения активности дыхательных ферментов тканей и уменьшения образования тепла, нейролептики (аминазин) вызывают гипотермический эффект.

**Производные фенотиазина** (*аминазин, трифтазин*). Выраженное успокаивающее действие фенотиазинов при психозах связано с их способностью угнетать ретикулярную формацию среднего мозга, дофаминовые и адренорецепторы мозга. Угнетая пусковую зону рвотного центра, обладают выраженной противорвотной активностью. Они потенцируют действие снотворных, анальгетиков, наркотических средств.

Способны значительно угнетать центр терморегуляции, уменьшает производство тепла и увеличивая отдачу его. Снижается температура тела. Аминазин заметно снижает артериальное давление за счет угнетения сосудосуживающих центров и блокирования в мышечной стенке сосудов, сосудосуживающих  $\alpha$ -адренорецепторов. Нередко вызывают лекарственную аллергию.


**Производные бутирофенона** (*галоперидол, дроперидол*). Сильнее аминазина по антипсихотической активности. Способны уменьшать захват катехоламинов нервными окончаниями, тормозить адренорецепторы.

*Дроперидол* применяют для купирования острых психозов, при шоке, для купирования симптомов абстиненции при прекращении приема алкоголя и других наркотиков.

В анестезиологии применяют с анальгетиком *фентанилом* для проведения нейролептанальгезии, которая служит для потенцирования действия средств для наркоза и предупреждения осложнений во время операции.

Длительное использование нейролептиков вызывает ряд побочных эффектов: нарушения сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, тахикардия), нарушения функции печени и почек, изменение секреции тропных гормонов аденогипофиза. Блокада дофаминовых рецепторов в гипоталамусе нейролептиков приводит к повышению синтеза и секреции пролактина, что проявляется у больных увеличением молочных желез, расстройствами менструального цикла, нарушением сексуальной функции. Обладают тератогенным действием.

Наиболее часто **нейролептики** вызывают экстрапирамидные расстройства, связанные с блокадой дофаминовых рецепторов черной субстанции и растормаживанием в связи с этим стриопаллидарной системы. Их можно предупредить применением противопаркинсонических средств.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

## ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

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

В эту группу включают средства различного строения, которые обладают способностью устранять состояние страха, тревоги и тем самым успокаивать больного.

### Классификация по химической структуре:

1. Производные бензодиазепина (хлорзепид (элениум), сибазон (диазепам, седуксен, реланиум), феназепам, нозепам (тазепам, оксазепам), мезапам (рудотель), мидазолом (дормикум)).
2. Производные пропандиола (мепротан (мепробамат)).
3. Производные дифенилметана (амизил).
4. Препараты разных химических групп (мебикар, триоксазин, оксилидин).

### Классификация по механизму действия:

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (хлорзепид, сибазон, феназепам, нозепам и др.)
2. Агонисты серотониновых рецепторов (буспирон)
3. Вещества разного типа действия (мепротан, амизил, мебикар, триоксазин, оксилидин).

Транквилизирующее действие препаратов этой группы сопровождается седативным, центральным миорелаксирующим и противосудорожным эффектами.

Могут вызвать пристрастие и привыкание.

Снижают активность симпатико-адреналовой системы, поэтому ослабляют вегетативные компоненты эмоциональных реакций, что используют при лечении психосоматических заболеваний – гипертонической болезни, аритмий.

Действие транквилизаторов направлено на кору головного мозга, подкорковые образования (лимбическую систему, гиппокамп) и гипоталамус.


**Производные бензодиазепина** угнетают лимбическую систему и связь лимбической системы с корой. Вызывают мышечную релаксацию, обладают противосудорожным действием. Усиление действия ГАМК приводит к торможению эмоциональных реакций, снижению уровня возбудимости центральной нервной системы, повышению порога судорожных реакций и уменьшению потока нервных импульсов, поддерживающих мышечный тонус. Взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами синаптических структур в миндалинах, гиппокампе, функционально связанными с гамма-аминомасляными рецепторами и повышают чувствительность этих рецепторов к тормозному действию гамма-аминомасляной кислоты. При этом повышается частота открывания каналов для ионов хлора, что увеличивает входящий ток ионов хлора. Возникает гиперполяризация мембраны и угнетение нейрональной активности. Кроме того, оказывают прямое угнетающее действие на активность коры головного мозга.

Анксиолитическое действие связано в основном с влиянием препаратов на бензодиазепиновые рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы.

Седативный эффект связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов, локализованных в ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядрах таламуса. Тип рецепторов, локализованных в гиппокампе, обеспечивает противосудорожный эффект бензодиазепинов.

Через свои рецепторы вставочных нейронов спинного мозга снижают тонус скелетной мускулатуры.

Могут применяться как снотворные (*нитразепам*), для купирования симптомов абстиненции при прекращении приема алкоголя и других наркотиков, при психосоматических заболеваниях, сопровождающихся раздражительностью, для премидикации и атаральгезии (в сочетании с наркотическими анальгетиками), при неврозах. Обладают противосудорожной активностью, в больших дозах могут вызвать амнезию.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является флумазенил (анексат), который применяют при передозировке производных бензодиазепина.

Буспирон является частичным агонистом серотониновых рецепторов. Стимуляция серотониновых рецепторов головного мозга сопровождается аутоингибирующим эффектом, что приводит к снижению активности нейронов ядра шва, уменьшению синтеза и высвобождения серотонина. Обладает анксиолитической активностью. Из побочных эффектов отмечаются нервозность, головокружение, головная боль, тошнота, диарея.

**Производные пропандиола** (*мепротан, мепробамат*) снижают возбудимость и проводимость чувствительных центров подкорковой области. Кроме оказания успокаивающего действия, вызывает расслабление скелетных мышц, механизм которого состоит в умеренном торможении вставочных нейронов спинного мозга и таламуса, поэтому их называют центральными миорелаксантами.

По силе терапевтического действия уступают производным бензодиазепина, оказывают умеренно выраженное анксиолитическое действие.

*Амизил* блокирует центральные М-холинореактивные системы гипоталамуса (зоны триггерных реакций страха) и периферических органов. В механизме его успокаивающего эффекта имеет значение торможение ацетилхолиновой передачи возбуждения в коре головного мозга. Из-за этого уменьшается чувство страха. Ослабляет состояние тревоги, что связывают с уменьшением возбуждения гиппокампа, который возбуждается ацетилхолином. В седативном эффекте имеет значение антисеротониновое и антигистаминное действие. Находит применение и блокада периферических М-холинорецепторов. Побочные эффекты, как у атропина.

4. Успокоение могут вызвать различные вещества, которые могут ослаблять процессы избыточного возбуждения, усиливать процессы торможения или выравнять их равновесие в головном мозге, в том числе и *оксипидин, триоксазин, пирроксан, анаприлин* ( $\beta$ -адреноблокатор), *пиррацетам* (ноотроп), *фенибут* (ГАМК-миметик). Они не вызывают состояние сна, поэтому их называют дневными транквилизаторами.


Их применяют для профилактики невротических срывов у практически здоровых, а также у больных.

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

#### **Показания к назначению транквилизаторов:**

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

**Побочные эффекты.** Длительное применение транквилизаторов приводит к нарушениям внимания и памяти, особенно кратковременной; к сонливости, мышечной слабости, иногда к возникновению зависимости. Вызывают снижение работоспособности, настроения, замедление психомоторных реакций, синдром отмены бензодиазепинов (раздражительность, бессонница), обладают тератогенным действием.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

### Занятие №13.

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ. АНАЛЕПТИКИ. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ. ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА.

**Цель занятия:** Изучить классификацию, фармакодинамику и показания к применению антидепрессантов, психостимуляторов, аналептиков и общетонизирующих средств. Изучить возможности регулирования психоэмоционального статуса и мотивации поведения, а также пути фармакологической коррекции и мобилизации организма при состояниях, связанных с угнетением ЦНС.

### Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация антидепрессантов.
2. Механизм действия, показания к применению и побочные эффекты антидепрессантов каждой из групп.
3. Влияние антидепрессантов на  $\alpha$ - адренорецепторы, М-холинорецепторы и гистаминовые рецепторы; эффекты, возникающие при этом.
4. Фармакология психомоторных стимуляторов: классификация, препараты, основные механизмы действия, фармакологические эффекты, показания для применения и побочные эффекты.
5. Особенности фармакодинамики психометаболических стимуляторов, показания для применения.
6. Сравнительная характеристика психомоторных и психометаболических стимуляторов.
7. Общетонизирующие средства: препараты, фармакодинамика и показания для применения.
8. Классификация, препараты, механизмы стимулирующего действия на ЦНС, влияние на дыхание и кровообращение, показания для применения и побочные эффекты аналептиков.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства:**

Амитриптилин	Настойка женьшеня
Бемегрид	Ниаламид
Имипрамин (имизин)	Пантокрин
Камфора	Пикамилон
Карбамазепин	Пиразидол
Кордиамин	Пирацетам (ноотропил)
Кофеин-бензоат натрия	Сиднокарб (мезокарб)
Меридил	Флуоксетин
Моклобемид	Этимизол

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 8, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) антидепрессант из группы ингибиторов МАО; 2) антидепрессант, угнетающий нейрональный захват моноаминов; 3) при умственном переутомлении; 4) для профилактики депрессий; 5) трициклический антидепрессант; 6) при остром отравлении веществами, угнетающими центральную нервную систему; 7) для улучшения процессов обучения; 8) ноотропный препарат; 9) психостимулятор при слабоумии; 10) средство при гипотонии; 11) после травмы мозга с целью повышения двигательной и психической активности; 12) аналептическое средство; 13) при остром отравлении снотворными средствами; 14) психомоторный стимулятор; 15) психометаболический стимулятор; 16) для повышения устойчивости тканей мозга к гипоксии; 17) для ускорения восстановления психомоторных реакций при выходе из наркоза; 18) для стимуляции психической деятельности; 19) функциональный антагонист средств для наркоза; 20) общетонизирующее средство.




Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Таблица 8

## Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Амитриптилин (Amitriptylinum,-e)	Таблетки по 0,025 г, ампулы по 2 мл 1% р-ра
Имипрамин (имизин) (Imipraminum)	Таблетки по 0,025 г, покрытые обо- лочкой
Пиразидол (Pirazidolum)	Таблетки по 0,025 (0,5) г
Кофеин-бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas)	Ампулы по 1 и 2 мл 10% и 20% р-ра
Пирацетам (ноотропил) (Piracetamum)	Ампулы по 5 мл 20% р-ра, капсулы по 0,4 г
Настойка женьшеня (Tinctura Ginseng)	Флаконы по 50 мл
Кордиамин (Cordiaminum)	Ампулы по 1 и 2 мл
Бемегрид (Bemegridum)	Ампулы по 10 мл 0,5% р-ра

К психоаналептикам относят средства, восстанавливающие психическую деятельность из состояния угнетения. В эту группу включены психостимулирующие средства и антидепрессанты.

## ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

К **психостимуляторам** относят разнообразные по структуре вещества, которые уменьшают чувство усталости, сонливости и повышают умственную работоспособность.

Психостимуляторы делятся на 2 группы: психомоторные и психометаболические стимуляторы.

Наиболее употребительными и мягко действующими **психомоторными** стимулирующими средствами являются чай, кофе, производное пурина - *кофеин*. Отчетливое стимулирующее действие на кору головного мозга оказывают фенилалкинамины: *фенамин (амфетамин), меридил (центедрин, риталин), фенилалкилсиднонимины: *сиднофен, сиднокарб* и др.*

К **психометаболическим** стимуляторам относят производные гамма-аминомасляной кислоты (*ноотропил, пирацетам, пантогам, пикамилон, аминалон*).


Психостимулирующее действие оказывают многие другие вещества: *пиридрол, меридил*.

Типичным представителем психостимуляторов является *фенамин*. *Фенамин* уменьшает потребность во сне, повышает умственную и психическую работоспособность, поэтому применяется однократно для выполнения срочных заданий. Подавляет чувство голода, оказывая влияние на пищевой центр.

Под влиянием *фенамина* наступает увеличение содержания дофамина и норадреналина в центральной нервной системе и периферических органах за счет повышенного выделения их из окончаний адренергических нейронов и уменьшения обратного вхождения в них.

Длительное применение *фенамина* и подобных ему стимуляторов не допускается, так как он лишь мобилизует имеющиеся резервные возможности организма.

*Сиднокарб* действует постепенно, продолжительно, не вызывая эйфории, двигательного

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

возбуждения, повышения давления и тахикардии. В основном стимулирует норадренергические структуры, не влияя на дофаминергические.

*Сиднофен* в меньшей степени, чем сиднокарб стимулирует ЦНС, оказывает выраженный антидепрессантный эффект, так как способен обратимо ингибировать MAO.

*Кофеин* угнетает фермент фосфодиэстеразу, способствуя тем самым накоплению ц3'5'АМФ, который активизирует аденилатциклазу и усиливает обменные процессы. Кроме того, кофеин блокирует аденозиновые рецепторы, препятствуя воздействию на них тормозного медиатора аденозина.

На сердце оказывает прямое возбуждающее действие и рефлекторное угнетающее действие. Чаще всего это приводит к тахикардии. Повышает потребность мозга в кислороде. Повышает пониженное артериальное давление, так как суживает сосуды брюшной полости. Несколько тонизирует сосуды головного мозга (венотоническое действие), снимая отек тканей, гипоксию, застойные явления, и расширяет артериолы, поэтому применяется при мигрени.

Под влиянием кофеина повышается секреция желез желудка.

Кофеин повышает диурез, что связано с угнетением процесса реабсорбции в почечных канальцах ионов натрия и воды. Кроме того, кофеин расширяет сосуды почек и увеличивает фильтрацию в почечных клубочках.

Применяют кофеин при гипотонии, отравлениях средствами, угнетающими ЦНС, при головной боли (вместе с ненаркотическими анальгетиками), для повышения психической и физической работоспособности, для устранения сонливости.

**Психометаболические стимуляторы (иначе, ноотропные препараты)** благоприятно влияют на обменные процессы мозга (усиливают синтез макроэргических фосфатов, белков, активируют ряд ферментов, стабилизируют поврежденные мембраны нейронов).

**Психометаболические стимуляторы**, в отличие от **психомоторных**, эффективны при органических заболеваниях. Неэффективны при однократном приеме, их необходимо применять длительно. **Психомоторные стимуляторы** вслед за стадией возбуждения вызывают стадию торможения, а **психометаболические** вызывают только стадию возбуждения, так как сами способствуют синтезу макроэргов. **Психомоторные стимуляторы**, в отличие от **психометаболических**, не влияют качественно на оценку информации. Психомоторные стимуляторы могут повышать артериальное давление, а **метаболические** - снижать. **Психомоторные стимуляторы** могут при передозировке вызвать судороги, а **метаболические** обладают противосудорожным действием. **Моторные стимуляторы** повышают потребность мозга в кислороде, а **метаболические** снижают чувствительность мозга к гипоксии.

### АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Эта группа препаратов применяется при депрессивных состояниях, которые характеризуются апатией, тоскливым настроением, психической и двигательной заторможенностью.

Существенной особенностью антидепрессантов является отсроченность эффекта: для развития антидепрессивного действия необходимо несколько недель постоянного приема препаратов (2-4 нед.). Первыми нормализуются сон и аппетит, затем уменьшается возбуждение, тревога, безысходность, нормализуется психическая энергия, внимание, либидо.

Антидепрессанты делятся на 2 основные группы:

1) ингибиторы моноаминоксидазы

а) необратимые (*ниаламид, трансамин*)

б) обратимые (*пиразидол, моклобемид*)


2) ингибиторы нейронального захвата моноаминов

а) неизбирательные ингибиторы нейронального захвата (*имизин, амитриптилин*).

- трициклические (имизин, амитриптилин, азафен)

- четырехциклические (пиразидол, инказан)

б) избирательные ингибиторы нейронального захвата (*флуоксетин (прозак)*).

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

- ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин)
- ингибитор обратного захвата норадреналина (мапротилин)

**Ингибиторами моноаминоксидазы** являются многие вещества, способные в разной степени блокировать фермент моноаминоксидазу, которая производит отщепление аминогруппы от катехоламинов: дофамина, норадреналина, а также тирамина, серотонина и других моноаминов. При ингибировании моноаминоксидазы происходит замедление разрушения моноаминов, что приводит к увеличению их количества и более активному физиологическому влиянию на рецепторы нейронов и клеток внутренних органов, что способствует усилению передачи нервного возбуждения в ЦНС.

Недостаток **ингибиторов моноаминоксидазы** состоит в том, что они вызывают побочные явления, связанные с угнетением MAO печени, что может привести к поражениям печени.

Антидепрессанты, **потенцирующие действие моноаминов**, стимулируют адренергические процессы в мозге благодаря увеличению выделения норадреналина и уменьшению обратного поступления его в нервные окончания. Они влияют также на метаболизм серотонина.

Трициклические антидепрессанты (имизин, амитриптилин, азафен) угнетают обратный захват катехоламинов и серотонина пресинаптической мембраной; сенсibiliзируют адренорецепторы к медиатору; блокируют  $\alpha_2$ -адренорецепторы.

Четырехциклические антидепрессанты (пиразидол, инказан) ингибируют MAO; блокируют дезаминирование серотонина, норадреналина; ингибируют обратный захват моноаминов.

Ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин) угнетают обратный захват серотонина пресинаптической мембраной.

Ингибитор обратного захвата норадреналина мапротилин угнетает обратный захват норадреналина пресинаптической мембраной.

*Амитриптилин* и *имизин* потенцируют влияние норадреналина и серотонина на гипоталамус, благодаря чему увеличиваются поведенческие и вегетативные реакции.

Наиболее типичные осложнения в результате приема антидепрессантов: со стороны ЦНС: расстройства психики: бред, галлюцинации, тревога, бессонница, при передозировке – судороги; сердечно-сосудистая система: ослабление сократимости сердца, аритмии, снижение или подъем АД; токсико-аллергические реакции: гепатиты, кожные проявления.

Имипрамин (имизин), ниаламид, инказан оказывают стимулирующий эффект. Применяют при депрессивных состояниях, сочетающихся с вялостью, заторможенностью, безынициативностью

Пиразидол оказывает седативно-стимулирующий (балансирующий) эффект. Применяют при заторможенных и тревожных депрессиях.


Амитриптилин, азафен проявляют седативный эффект. Применяются при тревожно-депрессивных состояниях, сопровождающихся возбуждением, двигательной активностью.

Флуоксетин, мапротилин – при умеренно выраженных депрессиях, в том числе – невротических.

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

#### **Правила рациональной терапии антидепрессантами:**

- лечение проводить в течение 2-3 нед (иногда несколько месяцев);
- не комбинировать между собой препараты различного механизма действия, а при замене препарата делать перерыв 7-14 дней;
- после достижения лечебного эффекта суточную дозу через 2-3 нед постепенно снижать;
- назначать препараты с учетом патологии сердечно-сосудистой системы, печени, почек;

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

- соблюдать диету (исключить копчености, бобовые, шоколад, продукты микробной ферментации, вина, пиво, сыры, йогурты, бананы).

**НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА** стабилизируют настроение у больных маниакально-депрессивным психозом, предупреждая обострения. Применяются длительно. Группа нормотимиков включает препараты лития (лития карбонат), вальпроевой кислоты (натрия вальпроат) и карбамазепин.

#### ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

К этой группе относят галеновые, новогаленовые и др. препараты, получаемые из растений и органов животных, которые содержат сумму биологически активных веществ (*настойка аралии, корень женьшеня, пантокрин*).

Они могут умеренно возбуждать вегетативные центры гипоталамуса, через него стимулировать переднюю долю гипофиза, увеличивая выделение его гормонов, побуждающих к увеличенной функции желез внутренней секреции. Стимулируют синтез макроэргов. Умеренно стимулируют нервную и сердечно-сосудистую системы и применяются при утомлении, гипотонии, неврастении.

#### АНАЛЕПТИКИ

Аналептиками называют вещества, восстанавливающие функции угнетенных центров центральной нервной системы до нормального состояния.

В основе analeптического действия лежит возбуждение жизненно-важных центров - дыхательного и сосудодвигательного. Аналептики также возбуждают двигательные центры и восстанавливают угнетенное сознание.

Делятся на 3 группы:

1. Прямого действия (*бемегрид, коразол, этимизол*)
2. Рефлекторного (*лобелин, цититон*) действия
3. Смешанного (*кордиамин, камфара*) действия.

Этимизол мало токсичен, не вызывает судорог. Активация гипоталамуса этимизолом ведет к повышению секреции АКТГ и увеличению уровня глюкокортикоидов; поэтому этимизол обладает противовоспалительной и противоаллергической активностью, обладает умеренным бронхолитическим действием, поэтому применяют при бронхиальной астме и ревматических заболеваниях. В небольших дозах улучшает кратковременную память и умственную работоспособность, повышает устойчивость тканей к гипоксии.

Применяют при отравлении веществами, угнетающими ЦНС, при угнетении сосудодвигательного центра, ослаблении сердечной деятельности, дыхания, при асфиксии новорожденных.

При тяжелой степени отравления их не назначают, так как они повышают чувствительность мозга к гипоксии.


### Занятие 14

#### НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

**Цель занятия:** Изучить современную классификацию, механизмы действия различных групп наркотических анальгетиков показания, противопоказания их применения и побочные эффекты. Исходя из характера и механизма действия, научиться правильно назначать наркотические и ненаркотические анальгетики; усвоить принципиальные отличия различных групп обезболивающих средств.

#### Вопросы для самоподготовки:


1. Понятие о ноцицептивной и антиноцицептивной системах. Классификация опиоидных рецепторов и их роль в организме человека. Эндогенные лиганды опиоидных рецепторов.
2. Классификация болеутоляющих средств.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

3. Наркотические анальгетики: классификация, особенности анальгетического действия лекарственных средств этой группы.
4. Фармакодинамика морфина.
5. Влияние морфина на психоэмоциональную сферу. Современные представления о механизмах возникновения эйфории и лекарственной зависимости к наркотическим анальгетикам.
6. Показания, противопоказания к применению и побочные эффекты морфина.
7. Особенности фармакодинамики опиоидов, полусинтетических и синтетических морфиноподобных средств показания и противопоказания к применению.
8. Понятие о нейролептанальгезии.
9. Фармакодинамика и фармакокинетика агонистов-антагонистов опиатных рецепторов.
10. Функциональные антагонисты наркотических анальгетиков: принцип действия, применение.
11. Острое отравление опиоидными анальгетиками, принципы его фармакотерапии.
12. Классификация неопиоидных анальгетиков по механизму действия.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Бупренорфин  
Кетамин  
Морфилонг  
Морфина гидрохлорид  
Налоксон  
Налтрексон  
Нальбуфин  
Омнопон  
Пентазоцин  
Пиритрамид  
Промедол  
Трамадол  
Фентанила цитрат  
Эстоцин

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 9, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для обезболивания родов; 2) для обезболивания при инфаркте миокарда; 3) при одышке, связанной с острой левожелудочковой недостаточностью; 4) для профилактики травматического шока; 5) для потенцирования действия средств для наркоза; 6) для нейролептанальгезии; 7) для обезболивания при почечной колике; 8) для обезболивания при неоперабельном состоянии злокачественного новообразования; 9) агонист опиоидных рецепторов; 10) для лечения отека легких; 11) для подготовки к операции; 12) самый активный анальгетик; 13) для обезболивания в послеоперационном периоде; 14) анальгетик для приема внутрь; 15) анальгетик в капсулах; 16) для атаралгезии; 17) анальгетик короткого действия; 18) агонист-антагонист наркотических анальгетиков.

Таблица 9

Список препаратов для выписывания рецептов

Препараты	Лекарственная форма
Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)	Ампулы по 1 мл 1% р-ра
Промедол (Promedolum)	Ампулы по 1 мл 1% и 2% р-ра, таблетки по 0,025 г
Фентанила цитрат (Phentanyli citras)	Ампулы по 2 и 5 мл 0,005% р-ра
Пиритрамид (дипидолор) (Piritramide)	Ампулы по 2 мл 0,75% р-ра
Трамадол (трамал) (Tramadol)	Ампулы по 1 и 2 мл 5% р-ра, капсулы по 0,05 г
Нальбуфин (Nalbuphine)	Ампулы по 1 мл 1 и 2% р-ра

Болевые ощущения сопутствуют многим патологическим состояниям и нередко ухудшают течение основного заболевания. В этиологии и патогенезе травматического шока боли принадлежит ведущая роль.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами – «ноцицепторами», которые делятся на  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$  и  $\epsilon$ .

Возбуждение  $\mu$ -рецепторов вызывает анальгезию, эйфорию, физическую зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики пищеварительного тракта, брадикардию, миоз. Возбуждение  $\kappa$ -рецепторов вызывает анальгезию, седативный эффект, дисфорию, психозомиметический эффект. Возбуждение  $\delta$ -рецепторов вызывает анальгезию.

Различают также разные подтипы рецепторов. В зависимости от возбуждения тех или иных рецепторов возникают разные эффекты. Существуют эндогенные соединения с анальгетической (энкефалины,  $\beta$ -эндорфин, динорфин) и алгетической (серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландин, брадикинин, субстанция Р) активностью.

В организме существует сложная антиноцицептивная система.


#### АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Анальгетики – препараты, избирательно подавляющие болевую чувствительность, не выключающие сознания и не угнетающие другие виды чувствительности.

Обезболивающие средства подразделяются на следующие группы:

I. Средства преимущественно центрального действия

1. Наркотические (опиоидные) анальгетики

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

делятся на

а) агонисты (морфин, пропедол, фентанил, суфентанил)

б) агонисты-антагонисты и частичные агонисты (пентазоцин, налбуфин, буторфанол, бупренорфин)

в) антагонисты (налоксон, налтрексон)

2. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью (средства для наркоза: метоксифлуран, кетамин, закись азота, местные анестетики, клофелин, амитриптилин, карбамазепин)

3. Анальгетики смешанного (опиоидного и неопиоидного) механизма действия (трамадол)

II. Средства преимущественно периферического действия

- Ненаркотические анальгетики.

В основу такого подразделения положены разная сила обезболивающего действия и связанные с этим различия в их механизме действия.

### **Наркотические анальгетики**


Морфин и его синтетические заменители называются наркотическими анальгетиками вследствие того, что вызывают своеобразное опьянение и сон. При их длительном применении развивается пристрастие и наркомания.

Под влиянием наркотических анальгетиков активируется эндогенная антиноцицептивная система и нарушается межнейронная передача болевых стимулов на разных уровнях ЦНС, в частности на уровне задних рогов спинного мозга. При этом влияет на пресинаптические рецепторы и угнетает высвобождение субстанции P, угнетает активность постсинаптических рецепторов нейронов заднего рога спинного мозга. Активирует антиноцицептивную систему среднего и продолговатого мозга, что усиливает тормозное влияние на проведение импульсов. Угнетает межнейронную передачу импульсов на уровне таламуса. При воспалении снижает чувствительность окончаний афферентных нервов.

Морфин возбуждает опиатные рецепторы подобно эндогенным энкефалинам и эндорфинам, связывает энкефалиназы – ферменты, разрушающие энкефалин, повышая таким образом уровень этих медиаторов. В результате уменьшается выброс аллогенных медиаторов. Устраняет боли любой выраженности и локализации. Также и за счет седативного действия. Вызывает эйфорию за счет возбуждения  $\mu$ -рецепторов, обладает снотворным действием и седативным за счет влияния на нейроны коры головного мозга, на активирующую восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга, а также на лимбическую систему и гипоталамус, усиливает действие местных анестетиков, наркотических, снотворных и седативных препаратов. Снижает температуру тела за счет угнетения центра терморегуляции, расположенного в гипоталамусе. Стимулирующее действие на гипоталамус приводит и к повышению выделения антидиуретического гормона (вазопрессина) и уменьшению диуреза. Угнетение глазодвигательного центра вызывает миоз.

Вызывает угнетение дыхательного центра, угнетает кашлевой центр, рвотный центр. Однако может вызвать тошноту и рвоту за счет возбуждения хеморецепторов пусковой (триггерной) зоны, расположенной на дне IV желудочка и активирующей центр рвоты.

Центры парасимпатического отдела вегетативной нервной системы под влиянием морфина возбуждаются, из-за этого происходит спазм сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря, что приводит к запору и затруднению мочеиспускания. Урежаются сокращения сердца (это используется при сердечной астме). Повышение тонуса сфинктеров и кишечника, снижение перистальтики кишечника, способствующей продвижению его содержимого, увеличение сегментации кишечника. Уменьшается секреция поджелудочной железы и выделение желчи. Более интенсивно всасывается вода из кишечника и уплотняется его содержимое. Все это замедляет продвижение химуса по кишечнику. В итоге развивается

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

запор (обстипация).

При болях, источником которых являются спазмы внутренних органов, эффективен новогаленовый препарат опия - омнопон, который за счет морфина угнетает боль, а за счет папаверина расслабляет гладкую мускулатуру.

Сильной анальгезирующей активностью обладают промедол и фентанил. По действию на центральную нервную систему промедол близок к морфину (в 2-4 раза уступает морфину по обезболивающей активности), но в меньшей степени возбуждает центр блуждающего нерва, слабее, чем морфин, угнетает дыхательный центр. Промедол оказывает умеренное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и одновременно повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки.

Фентанил оказывает сильное (в 100-400 раз выше, чем у морфина), быстрое, но кратковременное анальгезирующее действие. После внутривенного введения максимальный эффект развивается через 1-3 мин и продолжается 15-30 мин. Угнетает центр дыхания. Применяется главным образом в сочетании с нейролептиками для нейролептанальгезии.

Еще более активны суфентанила цитрат и алфентанил.

Применяют наркотические анальгетики при стойких болях, связанных с травмами, перенесенными операциями, инфарктом миокарда, злокачественными опухолями, для премидикации перед операциями, для усиления эффекта местных анестетиков, для обезболивания родов. При болях, связанных со спазмами желчных протоков, мочеточников, кишечных коликах, при язвенных болезнях желудка и 12-перстной кишки – в сочетании с М-холиноблокаторами.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, брадикардия, запоры, зависимость.

Агонисты-антагонисты стимулируют одни рецепторы и угнетают – другие. Пентазоцин является агонистом  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторов и антагонистом -  $\mu$ . Вызывает повышение давления в легочной артерии, возрастает центральное венозное давление, что увеличивает преднагрузку на сердце, повышает работу сердца. Поэтому его не следует применять при инфаркте миокарда.

Буторфанол является агонистом  $\kappa$ -рецепторов и слабым антагонистом  $\mu$ -рецепторов. Сходен с пентазоцином. Активнее морфина в 3-5 раз.

Налбуфин является агонистом  $\kappa_1$ - и  $\kappa_2$ -рецепторов и слабым антагонистом  $\mu$ -рецепторов. Реже вызывает лекарственную зависимость.

Бупренорфин является частичным агонистом  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецепторов и антагонистом  $\delta$ -рецепторов. По анальгетической активности превосходит морфин в 20-30 раз и действует более продолжительно (медленно диссоциирует из связи с опиодными рецепторами).

Передозировка приводит к острому отравлению. Проявляется оно оглушением, потерей сознания коматозным состоянием. Дыхание при этом угнетено, кожные покровы холодные, бледные. Резкий миоз, нарушение кровообращения, снижение температуры тела. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Лечение начинают с промывания желудка, адсорбентов и солевого слабительного. Больного держат в тепле. Иногда необходима искусственная вентиляция легких.


При остром отравлении наркотическими анальгетиками применяют их конкурентные антагонисты (налоксон, налтрексон).

## Занятие 15

### Заключительное занятие (коллоквиум) по разделу «Лекарственные средства, влияющие преимущественно на ЦНС».

**Цель занятия:** Систематизировать, закрепить и оценить знания по фармакологии средств для наркоза, анальгезирующих, снотворных, противосудорожных, противопаркинсонических,




<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

седативных, транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов и психостимуляторов, аналептиков и общетонизирующих средств.

### **Вопросы для самоподготовки (теоретическая часть):**

1. Осложнения во время и после наркоза, их профилактика.
2. Классификация средств для наркоза в зависимости от путей введения их в организм.
3. Ингаляционный наркоз, его преимущества и недостатки. Сравнительная характеристика средств для ингаляционного наркоза (активность, скорость развития наркоза, последствие, влияние на сердечно-сосудистую систему, огнеопасность).
4. Достоинства и недостатки неингаляционного наркоза. Особенности действия средств для неингаляционного наркоза, их сравнительная оценка (скорость развития наркоза, продолжительность действия, последствие)..
5. Понятие о комбинированном, базисном, смешанном и потенцированном наркозе.
6. Этиловый спирт, его местное и резорбтивное действие. Применение этилового спирта в медицинской практике. Острое отравление алкоголем. Лечение этого состояния. Принципы фармакотерапии хронического алкоголизма.
7. Классификация снотворных средств в зависимости от их химической структуры и продолжительности действия, препараты.
8. Влияние снотворных средств на структуру сна. Механизмы снотворного действия.
9. Требования, предъявляемые к снотворным средствам. Принципы их клинического применения. Проблемы, возникающие при применении снотворных средств.
10. Острое и хроническое отравление снотворными средствами, принципы их фармакотерапии. Антагонисты снотворных средств бензодиазепинового ряда (флумазенил).
11. Классификация, препараты, механизм действия, побочные эффекты противоэпилептических средств.
12. Лекарственные средства, применяемые для купирования судорожного синдрома.
13. Основные принципы фармакотерапии болезни Паркинсона. Классификация противопаркинсонических средств по механизму их действия.
14. Основные побочные эффекты противопаркинсонических препаратов.
15. Классификация болеутоляющих средств (наркотических и ненаркотических анальгетиков).
16. Наркотические анальгетики: классификация, особенности анальгетического действия, показания и противопоказания к назначению.
17. Функциональные антагонисты наркотических анальгетиков: принцип действия, применение.
18. Острое и хроническое отравление опиоидными анальгетиками, принципы его фармакотерапии.
19. Седативные средства: препараты, механизмы их действия, показания к применению. Хроническое отравление бромидами, меры помощи.
20. Классификация, фармакодинамика различных групп, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты транквилизаторов (анксиолитиков), возможность развития лекарственной зависимости.
21. Классификация нейролептиков. Понятие о «типичных» и «атипичных» антипсихотических средствах. Сравнительная характеристика фармакодинамики различных групп нейролептиков.
22. Показания к применению нейролептиков. Профилактика и лечение побочных эффектов, возникающих при применении нейролептиков.
23. Средства для лечения маний, основные побочные эффекты солей лития.
24. Классификация антидепрессантов. Механизм действия, показания к применению и побочные эффекты антидепрессантов каждой из групп.
25. Фармакология психомоторных стимуляторов: классификация, препараты, основные механизмы действия, фармакологические эффекты, показания для применения и побочные эффекты.
26. Особенности фармакодинамики психометаболических стимуляторов, показания для применения.
27. Общетонизирующие средства: препараты, фармакодинамика и показания для применения.
28. Классификация, препараты, механизмы стимулирующего действия на ЦНС, влияние на дыхание и кровообращение, показания для применения и побочные эффекты аналептиков.

### **2. Задание на выписывание 5 рецептов (практическая часть).**

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

## Занятие 16

### Средства, влияющие на мозговое кровообращение. Противомигренозные средства.

**Цель занятия:** Изучить современные пути лекарственной коррекции коронарной и мозговой недостаточности кровообращения, а также фармакодинамику и фармакокинетику противомигренозных средств, средств, влияющих на мозговое кровообращение.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация, механизм действия разных групп противоатеросклеротических средств. Препараты. Особенности применения при разных типах гиперлипидемии. Побочные эффекты.
2. Принципы действия средств, повышающих мозговой кровоток, антиагрегантов, нейропротекторов. Показания к их применению.
3. Принципы фармакотерапии мигрени. Средства, применяемые для купирования и профилактики приступов мигрени.


**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Бетасерк  
 Вазобрал  
 Винпоцетин  
 Глиатилин  
 Кислота никотиновая  
 Ксантинола никотинат (теоникол)  
 Мексидол  
 Пентоксифиллин(трентал)  
 Сермион  
 Суматриптан  
 Циннаризин

При нарушениях мозгового кровообращения как острых, так и хронических, используют препараты, улучшающие кровоток, и в связи с этим метаболические процессы в мозговой ткани. Улучшить кровоток могут вещества, устраняющие спазм сосудов мозга; особенно ценятся препараты с преимущественным воздействием на них. Лекарственные вещества, равномерно расширяющие сосуды в организме, либо вызывают небольшой эффект, либо приводят к «обкрадыванию» мозга. Мозговой кровоток может улучшиться и после введения веществ, которые повышают АД, увеличивая при этом поступление крови в сосуды мозга.

К препаратам, улучшающим мозговой кровоток, относят:  
 производные ксантина: эуфиллин, кофеин, пентоксифиллин (трентал);  
 блокаторы кальциевых каналов: нифедипин, циннаризин;  
 препараты никотиновой кислоты: никошпан, ксантинола никотинат, нигексин;  
 дегидрированные производные алкалоидов спорыньи: дегидроэрготамин, дегидроэрготоксин;  
 $\alpha$ -адреноблокаторы: сермион (ницерголин);  
 производные алкалоидов барвинка — девинкан, кавинтон (винпоцетин);  
 ноотропы — пирацетам, пикамилон.

*Производные ксантина.* Эуфиллин применяют для купирования церебральных сосудистых кризов, уменьшения внутричерепного давления и отека мозга при инсультах. Вводят его при этой патологии внутривенно медленно, разводя в 10-20 мл 20% раствора

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


глюкозы. Кофеин применяют при спазмах сосудов головного мозга (мигрени) часто в сочетании с другими сосудистыми средствами и анальгетиками. Пентоксифиллин применяют при ишемической энцефалопатии. Также он тормозит агрегацию эритроцитов. Из блокаторов кальциевых каналов применяют нифедипин для профилактики мигрени. Циннаризин (стугерон) (обладающий преимущественным действием на мозговые сосуды) применяют при хронических нарушениях мозгового кровообращения, связанных с гипертонической болезнью и ранними формами атеросклероза мозговых сосудов. Назначают циннаризин длительно, в течение 3-18 мес. Однако он вызывает побочные явления: сонливость, тошноту; сухость во рту отмечают очень редко.

Препараты никотиновой кислоты. Это, как правило, комбинированные препараты, содержащие одновременно и другие спазмолитические средства. Нигексин и ксантинола никотинат (теоникол) сочетают свойства веществ группы теофиллина и никотиновой кислоты. Используют их для увеличения мозгового кровообращения у больных после травматических повреждений мозга, при ранних формах атеросклероза. Никошпан — комбинированный препарат, в состав которого входят но-шпа и никотиновая кислота. Он обладает хорошим сосудорасширяющим эффектом, и его применяют при спазмах мозговых сосудов. Нежелательные эффекты при использовании этих препаратов обусловлены наличием в них никотиновой кислоты.

$\alpha$ -Адреноблокаторы. Дигидроэрготамин и дигидроэрготоксин за счет  $\alpha$ -адреноблокирующего действия вызывают расширение сосудов и улучшение мозгового кровотока, что позволяет использовать их при мигрени. Сермион (ницерголин) —  $\alpha$ -адреноблокатор с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга. Он существенно улучшает мозговой кровоток. Кроме того, он обладает способностью понижать агрегацию тромбоцитов, уменьшать опасность образования тромбоцитарных тромбов в артериальной системе. Одновременно с воздействием на сосудистый тонус отмечено влияние сермиона на метаболизм нервных клеток — препарат улучшает функции клеточных мембран, регулирует обмен воды и электролитов, усиливает процессы метилирования и синтез РНК, что приводит к улучшению процесса обучения и памяти. Эти свойства препарата позволяют говорить о ноотропоподобном действии сермиона. Назначают сермион внутрь в таблетках по 5 мг или (как ницерголин) внутривенно капельно, когда 1 ампулу, содержащую 4 мг препарата, разводят в 200-400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Курс лечения 2—4 недели. Сермион хорошо переносят. Нежелательные эффекты — анорексия, тошнота, боли в желудке, возникающие в основном при парентеральном пути введения. Возможна непродолжительная гипотензия. Иногда возникают головные боли во время инфузии препарата, прекращающиеся после ее окончания. При введении сермиона в комбинации с другими антигипертензивными средствами возможен потенцирующий эффект, поэтому рекомендуется контролировать артериальное давление. Следует избегать назначения сермиона во время беременности.

Производные алкалоидов барвинка. Кавинтон (винпоцетин) повышает мозговой кровоток и снижает цереброваскулярное сопротивление; при этом отмечается, что усиление кровотока наступает прежде всего в тех участках мозга, где сосуды сужены. Препарат вызывает улучшение микроциркуляции и метаболизма мозга: повышается усвоение кислорода, усиливается аэробный гликолиз и образование АТФ. Кроме того, кавинтон улучшает реологическое состояние крови, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Сосудорасширяющее действие кавинтона связано с его тормозящим влиянием на поступление кальция внутрь клетки, а также с угнетением мобилизации кальция из внутриклеточных депо при деполяризации мембран гладкомышечных клеток сосудов. В больших дозах кавинтон оказывает расслабляющее действие на скелетные мышцы.

Препарат назначают внутрь, курс лечения должен быть не менее 2 мес. В острых случаях кавинтон вводят внутривенно капельно, при этом нельзя совмещать с гепарином. Нельзя

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

вводить раствор кавинтона подкожно и внутримышечно. Выраженных нежелательных эффектов кавинтон не вызывает; Возможны случаи проходящего снижения артериального давления и тахикардии. Противопоказанием для его приема являются беременность, тяжелая форма ИБС и аритмии.

Девинкан по своему механизму действия и эффектам подобен кавинтону, но в отличие от него проявляет слабое седативное действие.

Ноотропы. Дозы и режим применения средств, улучшающих мозговое кровообращение, даны в таблице.

Таблица. Препараты, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Число введений в сутки	Однократная доза
Циннаризин Cinnarizinum	Таблетки по 0,025 г	Внутрь	2-3	0,025-0,05 г
Ксантинола никотинат Xantinoli nicotinas	Таблетки по 0,15 г	Внутрь	3	0,15 г
	15% раствор в ампулах по 2 мл	Внутримышечно, внутривенно медленно	1-2	0,3 г
Сермион Sermionum	Таблетки по 0,01 г	Внутрь	3	0,005-0,01 г
Кавинтон Cavinton	Таблетки по 0,005 г	Внутрь	3	0,005 г
	0,5% раствор в ампулах по 2 мл	Внутривенно капельно в 500-1000мл изотонического раствора натрия хлорида	3	0,01 г
Девинкан Devincan	Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Внутрь	2-3	0,005-0,01 г
	0,5% раствор в ампулах по 1 мл	Внутримышечно	1	0,005 г

## СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ


**Требования, предъявляемые к лекарственному средству для лечения приступа мигрени:**

1. Простота применения
2. Эффективность при лечении различных форм мигрени
3. Быстрое начало действия и высокая общая эффективности
4. Облегчение сопутствующих симптомов
5. Восстановление или значительное улучшение самочувствия и трудоспособности
6. Низкая частота рецидива головной боли после приема препарата
7. Приемлемый профиль переносимости

Современная классификация средств, используемых для лечения приступа мигрени, объединяет препараты разных фармакологических групп с различными механизмами действия.

1. Препараты с неспецифическим действием (анальгетики, такие как парацетамол и кодеин, и нестероидные противовоспалительные средства, такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, кеторолак, мефенамовая кислота, диклофенак).

2. Препараты со специфическим механизмом действия (селективные агонисты 5HT<sub>1</sub>-рецепторов, такие как суматриптан\*, ризатриптан, золмитриптан, элетриптан,

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

наратриптан, и неселективные агонисты 5HT<sub>1</sub>-рецепторов, такие как эрготамин, дигидроэрготамин).

3. Комбинированные препараты, такие как кофергот, френилин, аксотал, мидрин, фиоринал, солпадеин, саридон, мигренол.

4. Вспомогательные средства, такие как метоклопрамид\*, домперидон и левомепромазол.

### Эффективность анальгетиков

Из огромного количества анальгетиков международная организация по изучению головной боли рекомендует использовать всего два препарата: ибупрофен и ацетаминофен (парацетамол).


### Эффективность агонистов 5HT<sub>1</sub> серотониновых рецепторов

Механизм антимигренозного действия агонистов 5HT<sub>1</sub> серотониновых рецепторов складывается из трех компонентов — сосудистого, нейrogenного периферического и нейrogenного центрального. Сосудистый компонент реализуется через активацию постсинаптических 5HT<sub>1B</sub>-рецепторов в церебральных сосудах, результатом чего является сужение избыточно расширенных сосудов. Нейrogenный периферический компонент реализуется через активацию пресинаптических 5HT<sub>1C</sub>-рецепторов на чувствительных афферентах тройничного нерва, вследствие чего ингибируется выделение алгогенных и вазоактивных нейропептидов. В ЦНС агонисты серотониновых рецепторов с одной стороны активируют центральные 5HT-рецепторы в чувствительных ядрах тройничного нерва, что приводит к ингибированию выделения алгогенных и вазоактивных нейропептидов. С другой стороны, они активируют центральные 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы в стволе мозга, чем достигается еще и анксиолитический и гипотензивный эффекты. Результатом такого трехкомпонентного действия агонистов серотониновых рецепторов является уменьшение боли.

Из агонистов серотониновых рецепторов, использующихся для лечения мигренозных приступов, педиатрические испытания прошли: суматриптан (назальный и пероральный пути введения) и ризатриптан. По данным исследований выявлено, что наиболее оптимальным для купирования приступа является суматриптан, назальный спрей: он достаточно эффективен, эффективность его достоверно превосходит плацебо.

### Терапия мигренозного приступа

Синдром	Методы лечения, препараты	Длительность лечения	Побочные эффекты
Головная боль	Анальгетики Парацетамол 10-15мг/кг каждые 4 часа; детям старше 12 лет или при массе тела больше 60 кг - 500 мг. Ибупрофен 5-10мг/кг каждые 6 часов детям старше 12лет или при массе тела больше 60 кг-200-600 мг Агонисты 5HT <sub>1</sub> серотониновых рецепторов	Разовый прием или несколько приемов до купирования боли  Разовый прием или несколько приемов до купирования боли	Тошнота, боли в эпигастрии, аллергические реакции, при высоких дозах и длительном использовании - гепатотоксичность.  Ульцерогенное действие, аллергические реакции, гепатотоксичность, панцитопения.  Не применять при гемиплегической мигрени, мигрени

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

	Суматриптан для детей старше 12 лет 25-50 мг per os или 5 мг интраназально Эрготамин дети старше 12 лет 1-2 мг per os или сублингвально (можно в комбинации с 100-200 мг кофеина)	Разовый прием  Разовый прием	Слабость, сонливость, снижение артериального давления, тошнота, рвота, аллергические реакции.  Тошнота, рвота, боли в области сердца, повышение АД, мышечные боли, уменьшение пульсации в конечностях, парестезии в конечностях, аллергические
Тошнота, рвота	Метоклопрамид (реглан) 2,5-5 мг до 3 раз в день	1-3 разовый прием	Сонливость, экстрапирамидная симптоматика, аллергические реакции. Не назначать при подозрении на феохромоцитому из-за риска возникновения приступов злокачественной гипертонии. При эпилепсии возможно учащение приступов
	Прометазин (фенерган) 0,25-1,0 мг/кг per os или per rectum (не больше 50 мг); 0,25-0,5 мг/кг в/в или в/м	Однократно	Сонливость или возбуждение, ортостатическая гипотония, аллергические реакции. При назначении вместе с антидепрессантами и антиконвульсантами - взаимное потенцирование действия.
<b>Препараты рекомендуемые для лечения приступов очень сильной интенсивности в условиях</b>			
Дексаметазон в/в 1 мг/кг		1-3 раза	Артериальная гипертензия, аритмия
Метоклопрамид в/в 0,5-2 мг/кг			Экстрапирамидные расстройства
Прохлорперазин в/в, в/м 0,15 мг/кг; максимально 10 мг			Экстрапирамидные расстройства; не рекомендуется детям до 2 лет и весом меньше 10 кг

#### **Показатели эффективности терапии:**


- полное купирование головной боли или уменьшение ее до уровня легкой в течение 2 часов;
- полное купирование сопутствующих симптомов в течение 2 часов;
- отсутствие возобновления головной боли в течение 24 часов.

#### **Межприступная терапия мигрени**

Межприступное лечение мигрени складывается из немедикаментозных воздействий и лекарственной терапии.

#### **Рекомендации по изменению образа жизни для предупреждения приступов мигрени у детей:**

9. - исключить или значительно ограничить потребление продуктов, содержащих тирамин, кофеин, экстрактивные вещества, алкоголь, нитриты/нитраты;
10. - поддерживать адекватный режим питания (исключить диеты, длительный перерыв в приеме пищи);
11. - избегать физического переутомления, внезапного изменения образа жизни;
12. - увеличить аэробную физическую активность (ходьба 30-40 минут ежедневно, активные игры на свежем воздухе);
13. - нормализовать режим сна (вреден как недостаточный, так и избыточный сон);
14. - предупреждать ситуации, приводящие к избыточному эмоциональному напряжению;

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

15. - ограничить время контакта с источниками яркого света (солнечный свет, монитор компьютера, телевизор), резкого запаха (краски, парфюмерия), интенсивного шума.

**Продукты, провоцирующие приступ мигрени:**

16. - выдержанные «старые» сыры, пицца;
17. - переработанное мясо: сосиски, колбасы;
18. - напитки: кофе, в том числе декофеинизированный, крепкий черный чай, кока-кола, содержащие кофеин газированные напитки;
19. - алкоголь: красные вина, пиво;
20. - продукты, содержащие большое количество экстрактивных веществ: китайская еда, консервированное мясо, бульоны, готовые соусы;
21. - разное: шоколад, орехи, квашеная капуста, аспартам, замороженные продукты.

Если модификация образа жизни в течение 1 месяца не позволила добиться урежения частоты и уменьшения интенсивности приступов мигрени, тогда может быть применено лекарственное лечение. Предупреждение приступов мигрени может осуществляться эпизодически или постоянно на протяжении длительного периода времени. Примером эпизодического превентивного лечения является ситуация, когда провоцирующий фактор хорошо известен (физическая нагрузка, характер пищи и т.д.), но возникает нерегулярно. В таких случаях для предупреждения приступа головной боли препарат принимается непосредственно перед действием провоцирующего фактора. Другой пример периодической профилактики — это применение нестероидных противовоспалительных препаратов при менструальной форме мигрени. В такой ситуации лечение начинается за 3-4 дня перед предстоящими месячными и продолжается на протяжении еще 1-2 дней менструации. При наличии большого числа провоцирующих факторов, частого возникновения приступов мигрени, невозможности предвидеть их появление профилактическое лечение проводится регулярно, на протяжении нескольких месяцев или даже лет.

**Показания к профилактической медикаментозной терапии:**


- два и более приступа мигрени в месяц на протяжении последних 6 месяцев с существенным нарушением самочувствия и ограничением дееспособности пациента;
- низкая эффективность препаратов, применяемых для лечения приступа, и/или наличие противопоказаний к их применению;
- применение лекарств, используемых для купирования приступа мигрени более 2 раз в неделю;
- специальные обстоятельства: гемиплегическая форма мигрени или мигрень с редкими приступами, но с устойчивыми очаговыми неврологическими симптомами и высоким риском развития инсульта.

**Препараты, использующиеся для превентивной терапии мигрени:**

1. бета-блокаторы — *пропранолол*, тимолол, *атенолол*
2. антисеротониновые препараты — метисергид, *пизотифен*, *ципрогептадин*, *алкалоиды спорыньи*;
3. блокаторы кальциевых каналов — *верапамил*, *флунаризин*, *циннаризин*;
4. антидепрессанты — трициклические антидепрессанты (*амитриптиллин*), ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин), ингибиторы МАО;
5. антиконвульсанты — *вальпроевая кислота*, *топирамат*;
6. НПВС — напроксен, диклофенак, *индометацин*.

**Бета-блокаторы**

Данные о клинической эффективности бета-блокаторов у детей противоречивы. Испытания проходил только пропранолол.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

### Антисеротониновые препараты

Обладая антагонистическими свойствами в отношении серотониновых рецепторов 5HT<sub>2</sub> типа, они повышают болевой порог за счет предупреждения нейрогенного воспаления в сосудах твердой мозговой оболочки и уменьшения выделения монооксида азота. Результатом является уменьшение частоты и тяжести приступов. Данные клинических испытаний касаются только пезотифена, обладающего, помимо антисеротонинового действия, еще и антидепрессивным эффектом.

### Блокаторы кальциевых каналов

Механизмы их антимигренозного действия до сих пор четко не определены. Предполагается, что уменьшение тяжести и частоты приступов при профилактическом приеме этих препаратов связано с тремя механизмами. Во-первых, предупреждается и устраняется спазм сосудов вследствие ингибирования поступления Са в клетки гладкой мускулатуры мозговых сосудов. Во-вторых, эти препараты обладают антагонизмом в отношении допаминовых рецепторов. В-третьих, блокаторы Са каналов снижают возбудимость вестибулярного аппарата, и таким образом снимают воздействие ряда провоцирующих приступ факторов.

Педиатрические клинические испытания прошли флунаризин и нимодипин. Флунаризин оказался единственным препаратом и из этой группы, и из всех превентивных антимигренозных лекарств, который показал достоверную эффективность. Эффективность нимодипина была клинически незначимой.

### Антидепрессанты

Для профилактического лечения мигрени у взрослых антидепрессанты считаются препаратами первого выбора с высокой терапевтической эффективностью. У детей они также применяются довольно широко, однако, по последним данным, их эффективность нельзя считать доказано высокой. Наиболее часто используемый препарат — амитриптилин. Его эффективность при мигрени не зависит от его антидепрессивного действия и проявляется на низких дозах. Амитриптилин блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в ЦНС, способствуя повышению их общего уровня, и обладает антагонизмом по отношению к 5HT<sub>2</sub>-рецепторам. Результатом является усиление нисходящих тормозных серотонинергических влияний на сегментарные структуры тройничного нерва и предупреждение нейрогенного воспаления.

Флуоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина, и соответственно также усиливает нисходящие тормозные серотонинергические влияния на сегментарные структуры тройничного нерва.


### Антиконвульсанты

Антиконвульсанты могут быть использованы для профилактического лечения мигрени. Вальпровая кислота доказала свою эффективность при профилактическом лечении мигрени в многочисленных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, но у взрослых. Данных по эффективности применения вальпроата при мигрени у детей нет.

### Превентивная терапия мигрени

Препарат	Длительность	Побочные эффекты
Бета-блокаторы Пропранолол(анаприлин) Дети младше 14 лет: начальная доза 0-20 мг х 2 раза в день с последующим ее увеличением в течение 6-12 недель до 120-160 мг в сутки при необходимости	3 мес - 1 год	Брадикардия, слабость, головокружение, бронхоспазм




Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Антагонисты серотонина Пезотифен Дети старше 14 лет: 0,5 мг х 3 раза в день Ципрогептадин (периактин, перитол) Дети 7-14 лет: 2-4 мг 3 раза в сутки, максимальная доза 16 мг/сут Вазобрал (альфа-дигидроэргокрип-тина мезилат + кофеин) 0,5-1 таб или 1-2 мл раствора для приема внутрь 2 раза в день Редергин (альфа-дигидроэргокрип-тина мезилат) при массе тела больше 60 кг 2,5-5 мг 1 раз в сутки	3 мес - 1 год	Сонливость, головокружение, сухость во рту, тошнота, запоры, повышение аппетита, иногда стимуляция ЦНС Сонливость, сухость во рту, в редких случаях беспокойство, атаксия, головокружение, тошнота, кожная сыпь. Тошнота, рвота; понижение артериального давления; аллергические реакции Анорексия, диспептические явления, боли в животе, нарушения зрения, заложенность носа, ортостатическая гипотония, кожная сыпь
Блокаторы кальциевых каналов Флунаризин дети с массой тела больше 40 кг -5-10 мг 1 раз в сутки дети с массой тела меньше 40 кг: 5 мг 1 раз в сутки Верапамил 2-4 мг/кг/сутки на 2-3 приема. По мере привыкания дозу постепенно увеличивать, но не превышать 8 мг/кг/сутки Циннаризин (Стугерон) 12,5-25 мг 3 раза в сутки	3 мес - 1 год	Сонливость, прибавка массы тела, i экстрапирамидные расстройства Брадикардия, АВ- блокада, артериальная гипотония; головокружение; тошнота, рвота, запоры; нервозность, повышенная утомляемость; кожный зуд, сыпь. Сонливость, сухость во рту, диспептические явления, аллергические реакции.
Антидепрессанты Амитриптилин (Элавил) Стартовая доза: 2,5-10 мг на ночь. При неэффективности и отсутствии выраженной седации дозу постепенно увеличивать до достижения эффекта, но не больше 20-50 мг в день Флуоксетин (П розак) Детям старше 12 лет 10-20 мг на ночь	3 мес - 1 год	Сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, нарушение зрения, аккомодации, усиленное потоотделение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, повышение давления, аритмия, сонливость, головокружение, тремор, аллергия. Тремор, нервозность, сонливость, диарея, тошнота, усиление потоотделения, гипогликемия, гипонатриемия кожная сыпь, зуд, боли в суставах и мышцах,
Антиконвульсанты Вальпроевая кислота (Депакин) Стартовая доза: 5-10 мг/кг/сутки дважды в день. Доза может быть постепенно увеличена, не превышать 30-40 мг/кг/сут дважды в день Топирамат (Топамакс) 2-3 мг/кг/день, доза титруется в течение 3 недель	3 мес - 1 год	Диспепсия, атаксия, тремор, аллергические реакции повышение уровня креатинина в сыворотке крови, нарушения функции печени, панкреатит, тромбоцитопения, лейкопения, кровоточивость, нарушения сознания, кома, алопеция, повышение аппетита, увеличение веса, анемия, дисменорея. Повышенная утомляемость, атаксия, нарушение мышления и концентрации внимания, эмоциональная лабильность, головокружение, парестезия, сонливость; возбуждение, депрессия, нарушения зрения, конъюнктивит, нистагм, нарушение речи, извращение вкусовых ощущений, анорексия, гингивит, тошнота, уменьшение массы тела, боль в животе,

### Возможная головная боль напряжения

Во время приступа головной боли при отсутствии облегчения от релаксации в течение 1 часа может быть рекомендован однократный прием анальгетиков — парацетамола или

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

ибупрофена. Превентивная терапия головной боли напряжения складывается из немедикаментозных воздействий и лекарственной терапии.

### Превентивная лекарственная терапия головной боли напряжения

Препарат	Длительность лечения	Побочные эффекты
Антидепрессанты Амитриптилин (Элавил) Стартовая доза: 2,5-10 мг на ночь. При неэффективности и отсутствии выраженной седации дозу постепенно увеличивать до достижения эффекта, но не больше 20-50 мг в день Флуоксетин (Прозак) Детям старше 12 лет 10-20 мг на ночь	3 мес - 1 год	Сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, нарушение зрения, аккомодации, усиленное потоотделение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, повышение давления, аритмия, сонливость, головокружение, тремор, аллергия. Тремор, нервозность, сонливость, диарея, тошнота, усиление потоотделения, гипогликемия, гипонатриемия кожная сыпь, зуд, боли в суставах и мышцах, повышение температуры

### Занятие 17


#### Кардиотонические средства. Противоаритмические средства.

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

Изучить классификацию, особенности фармакологической регуляции ритма сердечной деятельности, показания и противопоказания для применения антиаритмических средств.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Понятие о сердечной недостаточности.
2. Механизмы действия кардиотонических средств негликозидной структуры, особенности их применения в клинике.
3. Особенности химической структуры сердечных гликозидов, роль их составных частей, классификация по фармакокинетическим особенностям.
4. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов: влияние на силу и ритм сердечных сокращений, проводимость, автоматизм, обмен веществ в миокарде. Экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов.
5. Показания и противопоказания к применению кардиотонических и кардиостимулирующих средств. Сущность их терапевтического действия при сердечной недостаточности.
6. Сравнительная характеристика различных препаратов (активность, всасывание из желудочно-кишечного тракта, скорость развития и продолжительность действия, кумуляция).
7. Факторы, способствующие гликозидной интоксикации.
8. Клиническое проявление гликозидной интоксикации, ее профилактика и лечение.
9. Классификация антиаритмических средств.
10. Сравнительная характеристика различных подгрупп блокаторов натриевых каналов (IA, IB и IC).
11. Особенности антиаритмического действия  $\square$ -блокаторов, показания к их применению, побочные эффекты.
12. Противоаритмическое действие блокаторов кальциевых каналов, показания к их применению, побочные эффекты.
13. Антиаритмическая активность средств, увеличивающих продолжительность потенциала действия (блокаторы калиевых каналов). Побочные эффекты, показания к применению данной группы лекарственных средств.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последилового медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

#### 14. Антиаритмическое действие препаратов калия.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Амиодарон (кордарон)	Лидокаин	
Верапамил (изоптин)	Метопролол	
Дигитоксин	Новокаинамид	
Дигоксин	Панангин	
Дофамин (допмин)	Пропафенон	
Изадрин	Строфантин К	
Калия хлорид	Унитиол	
Коргликон	Хинидина	сульфат


#### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 10, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для лечения острой недостаточности кровообращения; 2) сердечный гликозид с малыми кумулятивными свойствами; 3) для лечения хронической недостаточности кровообращения; 4) при предсердной пароксизмальной тахикардии; 5) для профилактики интоксикации сердечными гликозидами; 6) при мерцательной аритмии; 7) сердечный гликозид кратковременного действия; 8) сердечный гликозид, плохо всасывающийся из желудочно-кишечного тракта; 9) для лечения предсердной экстрасистолии; 10) при синусовой брадикардии; 11) из IV группы; 12) для лечения атриовентрикулярной блокады; 13) средство с гипотензивным действием; 14) из II группы; 15) из группы антагонистов кальция; 16) для лечения желудочковой экстрасистолии; 17) средство, эффективное только при предсердных нарушениях ритма; 18) средство, незначительно угнетающее атриовентрикулярную проводимость; 19) из подгруппы I A; 20) для лечения аритмии, вызванной интоксикацией сердечными гликозидами; 21) средство с антиангинальной активностью; 22) препарат хинидина пролонгированного действия; 23) антиаритмик из III группы; 24) средство, увеличивающее продолжительность потенциала действия; 25) средство с местноанестезирующей активностью; 26) внутри при синусовой тахикардии.

Таблица 10

Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Дигоксин (Digoxinum)	Ампулы по 1 мл 0,025% р-ра, таблетки по 0,00025 г
Строфантин К (Strophanthinum K)	Ампулы по 1 мл 0,025% р-ра
Коргликон (Corglyconum)	Ампулы по 1 мл 0,06% р-ра
«Панангин» («Panangin»)	Ампулы по 10 мл, драже
Таблетки «Хинипэк» (Tabulettae «Chinipeс»)	Таблетки по 0,2 г, покрытые оболочкой
Новокаинамид (Novocainamidum)	Ампулы по 5 мл 10% р-ра, таблетки по 0,25 (0,5) г
Лидокаин (Lidocainum)	Ампулы по 2 мл 2% и 10% р-ра

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Анаприлин (Anaprilinum)	Ампулы по 1 мл 0,25% р-ра, таблетки по 0,01 (0,04) г
Амиодарон (кордарон) (Amiodaronum)	Ампулы по 3 мл 5% р-ра, таблетки по 0,2 г
Верапамил (изоптин, финоптин) (Verapamilum)	Ампулы по 2 мл 0,25% р-ра, таблетки по 0,04 г
Атропина сульфат (Atropini sulfas)	Ампулы по 1 мл 0,1% р-ра

Сердечная недостаточность – это патологическое состояние, при котором сердечный выброс не обеспечивает нормальную перфузию органов и тканей. При сердечной недостаточности нарушается синтез АТФ, нарушается белковый, углеводный, липидный обмен. Это ведет к появлению усталости, одышки и отеков.

**Кардиостимулирующие средства** мобилизуют энергетические резервы миокарда за счет возрастания потребления кислорода. Они повышают ударный и минутный объем сердца, мобилизуя аденилатциклазный механизм через стимуляцию - адренорецепторов (изадрин, добутамин, дофамин), стимуляцию глюкагоновых рецепторов (глюкагон), ингибирование фосфодиэстеразы (зуфиллин), а также путем рефлекторной стимуляции сердечной деятельности и прямого влияния на метаболизм миокарда (кордиамин, камфора, стрихнин). Эти средства используют только для временного восстановления ударного и минутного объема сердца с последующим проведением долгосрочных терапевтических мероприятий.

**Кардиотонические средства** применяют для усиления сократительной способности миокарда без значительного расходования собственных энергетических запасов при острой и хронической сердечной недостаточности.

Кардиотонические средства увеличивают силу сердечных сокращений, повышая уровень цитоплазматического  $Ca^{2+}$ .  $\beta$ -адреномиметики (например, добутамин) и ингибиторы фосфодиэстеразы (например, милринон) увеличивают приток кальция, повышая уровень цАМФ, а сердечные гликозиды повышают содержание внутриклеточного кальция, ингибируя мембранную  $Na^+/K^+$ -АТФазу.


**Кардиотонические средства негликозидной структуры** — амринон, милринон, дофамин (в малых дозах) обладают положительным инотропным эффектом и применяются в качестве заменителей сердечных гликозидов. Амринон тормозит активность фосфодиэстеразы и накапливает цАМФ, увеличивает медленный входящий кальциевый ток, снижает пред- и постнагрузку; дофамин стимулирует дофаминовые и  $\beta$ -адренорецепторы в сердце.

$\beta$ -адреномиметики стимулируют  $\beta$ -адренорецепторы сердца и через G-белки активируют аденилатциклазу. В результате повышается содержание цАМФ, активирующего цАМФ-зависимую протеинкиназу, что приводит к фосфорилированию и открытию кальциевых каналов L-типа. В результате повышается вход кальция в миокардиоциты и увеличивается сила сердечных сокращений.

Негликозидные кардиотоники применяются внутривенно при острой сердечной недостаточности, не поддающейся терапии сердечными гликозидами.

**Основными кардиотоническими средствами являются сердечные гликозиды** – безазотистые соединения растительного происхождения, которые содержатся в растениях:

- строфанта: строфантин, настойка строфанта;
- наперстянки пурпуровой: настой листьев дигиталиса, дигитоксин, кордигит;
- наперстянки шерстистой: дигоксин, целанид, лантозид;
- наперстянки ржавой: дигален-нео;
- горицвета: экстракт горицвета сухой, адонизид;

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

- ландыша: коргликон, настойка ландыша;
- желтушника: кардиовален.

Полусинтетические сердечные гликозиды, получаемые путем включения активных радикалов в естественные гликозиды - бета-метилдигоксин, строфантин ацетат.

У всех сердечных гликозидов принципиально одинаковое химическое строение. Молекула состоит из двух частей: сахаристой (гликона) и несакхаристой (агликона). Носителем биологической активности гликозидов является агликон, в котором различают два циклических компонента: стероидный (циклопентанпергидрофенантрен) и лактоновый. Молекулы агликона могут быть полярными и неполярными в зависимости от количества в них полярных (кетонных и спиртовых) групп. Полярные гликозиды (строфантин, конваллятоксин) содержат по 4-5 таких групп, относительные полярные (дигоксин, целанид) – по 2-3 такие группы, а неполярные (дигитоксин) – одну. Чем более полярна молекула, тем больше ее растворимость в воде и меньше – в липидах. Это имеет существенное значение для фармакокинетики препаратов и даваемых ими эффектов.


Гликон у большинства гликозидов представлен либо специфическими (Д-дигитоксоза, Д-цимароза, Д-олеандроза и др.), либо неспецифическими (Д-глюкоза, Д-рамноза, Д-ксилоза, Д-фруктоза), широко распространенными в природе сахарами. От гликона также в определенной степени зависят фармакокинетические свойства сердечных гликозидов и их активность.

<b>1. Неполярные</b> (липофильные соединения) <b>дигитоксин, ацедоксин, бета-метилдигоксин.</b>	Хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.	Прочно связываются с белками плазмы крови, поэтому действие начинает проявляться через 2-4 часа, а максимальное действие - через 8-12 часов. Способны длительно задерживаться в организме, кумулируют.	Коэффициент элиминации - 7%. Обладают более выраженным вагусным действием.	Применяются при хронической сердечной недостаточности.
<b>2. Смешанные</b> (дигоксин, целанид)	Применяются внутрь и внутривенно.	Максимальный эффект через 6-8 часов.	Коэффициент элиминации - 20%.	Применяются при хронической сердечной недостаточности.
<b>3. Полярные</b> (строфантин, конваллятоксин (содержащийся в коргликоне))	Практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте. Вводятся внутривенно.	Эффект развивается через 10 мин. Максимальный эффект через 1 час после введения.	Коэффициент элиминации - 40-50%.	Применяются при острой сердечной недостаточности.

### Механизм кардиотонического действия.

Под влиянием сердечных гликозидов в миофибриллах возрастает количество свободного кальция и удлиняется время, в течение которого кальций остается в свободном состоянии.

Это происходит из-за того, что сердечные гликозиды своим лактонным кольцом блокируют SH-группы  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФазы, а также из-за прямого ингибирующего влияния за счет нарушения связывания АТФ с молекулой фермента. Нарушается перенос ионов калия внутрь

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

клетки и ионов натрия из клетки. Накопившийся в клетке натрий обменивается на кальций за счет активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -обменного механизма. Кальций способствует образованию актомиозинового комплекса, что приводит к усилению сократительной способности миокарда.

Кроме того, СГ увеличивают конформационные изменения компонентов клеточной мембраны, нарушая этим удержание  $\text{Ca}^{2+}$  в мембранных пулах и делая мембрану более проницаемой для него.

Проникая внутрь клетки, СГ увеличивают мобилизацию внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и митохондриальных мембран.

Сердечные гликозиды обеспечивают транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку за счет образования во внеклеточной среде хелатных комплексов.

СГ влияют и на уровень внутриклеточного  $\text{K}^+$ , играющего важную роль в синтезе макроэргов, сократительных белков, в поляризации клеточных мембран, ликвидации внутриклеточного ацидоза и внеклеточного алкалоза.


Кроме того, они оказывают действие и на АТФ-азы других тканей. В связи с этим в действии сердечных гликозидов выделяют интракардиальные (специфическое действие на миокард) и экстракардиальные эффекты.

#### **Интракардиальные эффекты сердечных гликозидов и механизм их развития**

Эффект	Механизм развития
Положительный инотропный (увеличение силы сокращений миокарда)	Стимуляция $\text{Na}/\text{Ca}$ -обмена; увеличение выхода $\text{Ca}$ из депо и входа $\text{Ca}$ в клетку; повышение активности миозиновых АТФ-аз
Положительный тонотропный (повышение тонуса сердечной мышцы)	Стимуляция $\text{Na}/\text{Ca}$ -обмена; увеличение скорости выхода $\text{Ca}$ из депо и входа $\text{Ca}$ в клетку
Отрицательный хронотропный (урежение частоты сердечных сокращений)	Угнетение проводимости; исчезновение патологического рефлекса Бейнбриджа; активация вагусного влияния
Положительный батмотропный (повышение возбудимости)	Накопление $\text{Na}$ , потеря $\text{K}$ и повышение потенциала покоя клетки за счет блокады транспортных $\text{Na}/\text{K}$ -АТФ-аз
Отрицательный дромотропный (угнетение проводимости)	"Истощение" клеток проводящей системы миокарда в ответ на повышение возбудимости

#### **Экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов**

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

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Существенное значение в фармакодинамике СГ имеет и их способность нарушать обратный захват катехоламинов пресинаптическими окончаниями адренергических нервных волокон и увеличивать высвобождение из лабильного депо катехоламинов, которые возбуждают  $\beta$ -адренорецепторы, функционально связанные с аденилатциклазой. Стимулирование аденилатциклазы способствует переходу АТФ в цЗ'5'АМФ, которая повышает проницаемость мембраны для кальция.

Обнаружено, что СГ повышают активность и других медиаторов.

Улучшение кровотока в большом круге кровообращения способствует разгрузке малого круга, снижая давление в его сосудах. В артериальной крови содержание кислорода возрастает, а углекислоты – снижается; исчезает цианоз, снижается возбудимость дыхательного и сосудистого центров. Это устраняет одышку и постнагрузку. Дыхание становится реже и глубже, нормализуется скорость кровотока. Это улучшает доставку кислорода тканям, ликвидирует в них гипоксию и метаболический ацидоз.

#### Основные изменения ЭКГ при лечении сердечными гликозидами.

Сердечные гликозиды урежают ЧСС, это проявляется удлинением интервала RR. Замедление атриовентрикулярной проводимости приводит к возрастанию интервала PQ. Укорочение электрической систолы отражается укорочением желудочкового комплекса QRS, также возрастает вольтаж ЭКГ. Влияние на реполяризацию отражается "корытообразным" сегментом ST, степень выраженности которого соответствует интенсивности поражения миокарда в данной проекции.

#### Показания к назначению сердечных гликозидов

Препараты	Показания к назначению
Строфантин, коргликон	Острая сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия
Целанид, дигоксин	Хроническая и острая сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, трепетание предсердий
Дигитоксин, ацедогсин	Хроническая сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия, трепетание предсердий
Адонизид, кардиовален	Вегетососудистая дистония

**Противопоказания к назначению СГ:** Относительные: резкая брадикардия, групповые экстрасистолы, значительная гипокалиемия и гиперкальциемия, выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости. Абсолютные: интоксикация указанными препаратами, гипертрофическая кардиомиопатия.


#### Симптомы передозировки сердечных гликозидов:

**Кардиальный синдром:** нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, брадии тахикардия, мерцание, трепетание, фибрилляция), на ЭКГ — "корытообразный" сегмент ST; усиление проявлений стенокардии, возврат сердечной недостаточности; **синдром дисфункции желудочно-кишечного тракта, психо-неврологический синдром** (изменения цветоощущения, боли по типу невралгий, микро- или макропсии, депрессия, возбуждение, психоз).

Освобождение дофамина в триггерной зоне приводит к тошноте, рвоте, освобождение норадреналина в «пищевом центре» – к потере аппетита.

Большой процент возникновения побочных эффектов является следствием малой широты терапевтического действия сердечных гликозидов и высокой их способности к кумуляции.

**Для предупреждения токсических эффектов** необходимо строго соблюдать правила

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

применения сердечных гликозидов:

— первичное лечение сердечными гликозидами проводить в стационаре на фоне препаратов калия и под контролем ЭКГ;

— назначать нагрузочную дозу (НД), которая определяется по исчезновению клинических проявлений сердечной недостаточности, а затем поддерживающую дозу (ПД), необходимую для возмещения суточной потери сердечного гликозида вследствие метаболизма и экскреции.

ПД рассчитывается по формуле:

$$ПД = \frac{НД \times Кэл}{100}$$

где Кэл — коэффициент элиминации (суточная потеря гликозида в %).

**Меры помощи при передозировке сердечных гликозидов:**

- возмещение потерь калия и магния (панангин, поляризующая смесь),
- донаторы SH-групп (унитиол),
- активаторы мембранных АТФ-аз при дигиталисовых аритмиях (дифенин),
- антидигоксиновая сыворотка
- хелаторы Са (Na<sub>2</sub>, ЭДТА),
- антагонисты Са (верапамил),
- функциональные антагонисты Са (магния сульфат),
- адсорбенты (активированный уголь).

### Противоаритмические средства

Сердечно-сосудистые заболевания, число которых в настоящее время все больше возрастает во всем мире, являются одной из основных причин летальности и инвалидизации населения. Причем значительная их доля приходится на аритмии сердца.

Аритмии сердца - группа нарушений формирования и проведения импульса возбуждения в сердечной мышце, т.е. любое отклонение от нормального синусового ритма.


Причины нарушений ритма сердечных сокращений сердца могут быть самыми разными: в 90% случаев это результат поражения сердца (ишемическая болезнь - миокардит, кардиосклероз, пороки), в остальных случаях имеют значение инфекционно - токсикоаллергические факторы (ревматизм, вирусные инфекции), интоксикация (сердечными гликозидами, фторотаном, циклопропаном, ксантинами, противоаритмическими препаратами), электролитные (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия), гормональные нарушения, врожденная патология (сохранение эмбриональных структур проводящей системы сердца - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта) и др.

Основными электрофизиологическими показателями сердца являются автоматия, возбудимость, проводимость, сократимость. Автоматизм (пейсмекерная активность) является уникальным свойством различных клеток сердца. **Автоматия** - способность сердечных клеток проводящей системы сердца генерировать импульс. Водителем сердца является синусовый узел, который подчиняет себе нижележащие отделы. Известно, что автоматические Р-клетки (рассе maker) клетки синусового и дистальной части атриовентрикулярного узлов являются «медленными», в которых возникает спонтанная деполяризация кальциевого типа, являющаяся следствием преимущественного вхождения ионов кальция, и в меньшей степени натрия в клетку, тогда как все остальные – «быстрыми», в которых возможность развития спонтанной деполяризации минимальна.

Итак, в норме клетка находится в состоянии поляризации, имея определенный потенциал покоя, т.е. внутри клетки больше ионов K<sup>+</sup>, снаружи больше ионов Na<sup>+</sup>.

При поступлении импульса открываются медленные Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> каналы, входящий медленный Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> ток по градиенту концентрации поступает в клетку, что соответствует



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

началу фазы 4 потенциала действия (ПД) (фаза медленной (диастолической) деполяризации). По фазе 4 судят об автоматии сердечной клетки. От степени ее крутизны в пейсмекерных клетках синусового узла зависит частота нормального ритма сердца.

При достижении Е критической  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  быстро устремляются в клетку, что соответствует фазе 0 потенциала действия (фаза быстрой деполяризации). Или называется передний фронт потенциала действия, или систолическая деполяризация. По фазе 0 судят о проводимости миокарда.

Происходит перезарядка мембраны, внутренняя мембрана становится положительной, т.е.  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки становится больше, закрываются быстрые  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  каналы и открываются быстрые  $\text{K}^+$  каналы, что соответствует фазе I потенциала действия (фаза быстрой реполяризации),  $\text{K}^+$  из клетки выходит быстро.

Затем выходящий ток  $\text{K}^+$  уравнивается с входящим  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  током, что соответствует фазе 2 потенциала действия (фаза "плато").

Дальнейший выход  $\text{K}^+$  из клетки происходит через медленные каналы, что соответствует фазе 3 потенциала действия (фаза медленной реполяризации). По фазе 1,2,3 судят об эффективном рефрактерном периоде (ЭРП).

Для того, чтобы клетка могла вновь ответить на поступивший импульс, она должна вернуться в состояние покоя, для этого нужен выход  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и обратный вход  $\text{K}^+$  тока, что достигается при помощи действия  $\text{K}^+-\text{Na}^+$  - насоса, который и будет переводить клетку в состояние поляризации.

Таким образом, для возникновения в «быстрых» клетках потенциала действия необходим электрический импульс, который откроет преимущественно натриевые каналы и в меньшей степени кальциевые каналы. Однако в силу разных причин, о которых было сказано выше, мембрана этих клеток может приобрести способность к спонтанной деполяризации натриевого типа, т.е. к самопроизвольному возбуждению.

### ***Различают следующие нарушения ритма (НР):***

#### **I. Синусовые нарушения ритма:**

1. Синусовые тахикардии, при этом или увеличиваются симпатические влияния, или уменьшаются вагусные влияния, следовательно, генерация импульсов синусовым узлом больше, чем в норме.

Есть два пути подхода к лечению:

-увеличить вагусные влияния (антихолинэстеразными средствами, М-холиномиметиками);

-уменьшить симпатические влияния: бета - адреноблокаторами.

2. Синусовая брадикардия возникает при увеличении холинергических влияний, или при уменьшении адренергических влияний.

Лечение:


-увеличение адренергических влияний (бета - адреномиметики (изадрин), альфа, бета - адреномиметики (адреналин, эфедрин));

-уменьшение холинергических влияний (М-холиноблокаторы: атропин, платифиллин, метацин).

**II. АВ-блокады** (внутрисердечный блок) возникают вследствие уменьшения симпатических, или увеличения холинергических влияний. Если нарушения функционального происхождения, то тактика такая же, как при лечении синусовых брадикардий. Если нарушения органического происхождения, тактика лечения направлена на устранение причины возникновения аритмий.

#### **III. Эктопические аритмии.**

В основе возникновения лежит **1. повышенный автоматизм** - способность генерировать импульс в той части миокарда, где в норме автоматизма нет, например, в рабочем

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

миокарде. **2. пониженная возбудимость** (по механизму re-entry).

Итак, **1.** с фазой 4 (медленной диастолической деполяризацией) связана **автоматия**.

*Факторы, способствующие повышению автоматизма:*

а) Если ускорить медленный  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  токи диастолическая деполяризация будет укорачиваться, импульс генерируется раньше, автоматия повышается.

б) Если потенциал покоя снизить, т.е. он станет менее электроотрицательным, автоматия будет ускоряться, что будет способствовать внеочередному сокращению.

в) В свою очередь, если порог будет более электроотрицательным, возбудимость будет повышаться, импульс меньшей силы будет вызывать сокращение.

**2.** С фазой 0 (быстрой деполяризацией) связана возбудимость. Чем быстрее  $\text{Na}^+$  ток, тем она быстрее (ниже).

Эктопический ритм может возникать по механизму re-entry. Импульс в норме генерируется в СУ, который далее идет по проводящей системе сердца, доходит до волокон Пуркинье и переходит через ворота (место функционального контакта волокон Пуркинье и миокарда) на рабочий миокард, вызывая сокращение. Причем, импульс ретроградно провести не может, т.к. вслед за проведением импульса следует рефрактерность. Пока следующий импульс генерируется и "бежит" до места функционального контакта, рефрактерность проходит.

При вовлечении какого-либо волокна в патологический процесс, вызванного состоянием гипоксии, например, на фоне ишемии, происходит нарушение электролитного обмена, при этом возникают очаги неоднородности. Это значит, что опасность возникновения эктопического ритма велика.

Импульс по пораженному волокну пройти не может, и идет по здоровому волокну, переходя на рабочий миокард. В это время рефрактерность пораженного волокна проходит, а импульс с непораженного волокна идет ретроградно по данному волокну (это тот импульс, который должен был запереться), следовательно, возникает односторонний блок. Этот механизм называется механизмом re-entry или по повторному входу возбуждения. Повторный вход волны возбуждения может быть вызван либо ее циркуляцией, либо отражением. Циркуляция волны возбуждения может происходить либо по анатомически обусловленному контуру (дополнительные пучки проведения при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта), либо вокруг вновь возникших препятствий, например инфаркт миокарда в острой стадии.

*При лечении эктопических аритмий, возникших по механизму re-entry можно использовать два подхода:*


1 путь: укоротить реполяризацию, а соответственно укоротить ЭРП, тем самым, устранить односторонний блок (ускорить выход  $\text{K}^+$  из клетки), тогда импульс от синусового узла пройдет.

2 путь: увеличить реполяризацию за счет замедления выхода  $\text{K}^+$ , тем самым, увеличить ЭРП еще более, и перевести односторонний блок в двусторонний, что вызовет блок ретроградных импульсов (увеличить рефрактерность больше там, где она была подавлена).

Фазовые потоки ионов и обусловленные ими изменения трансмембранного потенциала являются прямыми объектами действия лекарственных средств (ЛС), применяющихся для лечения НРС. Практически все противоаритмические средства (ПАС) реализуют свои эффекты через взаимодействие с ионными каналами на мембране клеток. При этом абсолютное большинство из них блокируют ионные токи, и лишь некоторые способны изменять электрофизиологические свойства мембраны, активизируя поток ионов. Но, следует отметить, что многие антиаритмики имеют более чем одну точку приложения своего действия, и их эффекты обусловлены сложной цепью взаимодействий с мембраной клетки и ее каналами.

***Классификация антиаритмических средств по Vaughan Williams***

Более 20 лет назад Е.М. Vaughan Williams предложил классификацию антиаритмиков,

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

основанную на характере их влияния на трансмембранные потенциалы действия изолированных препаратов тканей сердца. Вскоре после этого Singh и Vaughan Williams видоизменили классификацию, введя в нее блокатора медленных кальциевых токов в качестве дополнительного класса ПАС. Дальнейшие изменения внес Harrison, который разделил блокаторы натриевых каналов на подклассы А,В,С, что преимущественно основано на характере их влияния на продолжительность потенциала действия. В итоге сформирована классификация, разделяющая все известные антиаритмики на 4 класса в зависимости от их способности:

- угнетать деполяризацию (фазу 0 ПД) в тканях с «быстрым» ответом;
- блокировать симпатические влияния на сердце;
- увеличивать продолжительность ПД, замедляя процессы реполяризации;
- замедлять деполяризацию в тканях с «медленным» ответом.

Каждый из известных антиаритмиков обладает одним из представленных выше эффектов в качестве доминирующего электрофизиологического действия, что позволяет отнести его к тому или иному классу. Настоящая классификация не теряет своего научного и практического значения до сих пор.

I вещества, блокирующие  $Ca^{2+}$  ионные каналы

IA - мембраностабилизирующие (хинидиноподобные) средства:

хинидина сульфат, его пролонгированные формы (хинидин-дурулес, хинипек, кинилентин, кинидурон, новокаионамид, дизопирамид (римитен), аймалин)

IB - местные анестетики: лидокаин (ксикаин), тримекаин, дифенин, мексилетин

IC: - флекаинид, пропафенон (ритмонорм), аллопенин, этмозин, этацинин (смешанного типа действия, можно отнести к IA)

II бета – адреноблокаторы: анаприлин, окспренолон (тразикор), атенолол, талинолол (корданум), алпренолол, метопролол

III вещества, удлиняющие потенциал действия: амиодарон (кордарон), орнид, кватернидин, нибентан - соталол (совмещает свойства II группы)

IV антагонисты ионов  $Ca^{2+}$ :

- верапамил (изоптин), дилтиазем.

Такой известный антагонист кальция как нифедипин антиаритмической активностью практически не обладает.

К данной классификации относят еще одну группу:

V вещества метаболического типа действия:

- цитохром C

Механизм действия **IA группы** - блокируют быстрые и медленные  $Na^{+}$  и  $Ca^{2+}$  каналы и входящий  $K^{+}$  ток, но в меньшей степени, следовательно, длительность формирования фаз потенциала действия замедляется.

-увеличивается ЭРП (период между двумя стимулами);

-автоматия подавляется;


-проводимость снижается («-» дромотропный эффект);

-увеличивается потенциал действия.

Перечисленные эффекты могут проявляться на наружной ЭКГ в виде удлинения интервалов QT, уширения комплекса QRS и увеличения, нередко значимого, продолжительности скорректированного интервала QT.

Эффективны при предсердных и желудочковых НРС, при нарушениях ритма, возникающих на фоне нарушения автоматизма и проводимости. Вещества этой группы переводят односторонний блок в двусторонний (импульс не будет идти ни сверху, ни снизу).

Обладают альфа - блокирующим действием, могут вызывать гипотензию, отмечается M - холиноблокирующая активность.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Т.к. вещества блокируют  $Ca^{2+}$  ток - снижают сократимость («-» инотропный эффект), таким образом, препараты этой группы оказывают «-» действие на кардиогемодинамику («-» дромо- и инотропный эффект), что ограничивает их применение.

**IV** - блокируют медленный  $Na^+$  ток, ускоряют выход  $K^+$  в фазу 3. Препараты этой группы:

- подавляют автоматию;
- понижают ЭРП, т.к. ускоряют выход  $K^+$ ;
- понижают длительность потенциала действия.

Временные интервалы ЭКГ практически не меняются под влиянием препаратов данного класса.

Эффективны при желудочковых НРС незначительно угнетают проводимость, сократимость (не вызывая сердечной слабости), что выгодно отличает их от препаратов IA группы. Применяют для профилактики и лечения НР, которые сопровождают острую фазу инфаркта миокарда.

Особенность: короткая длительность действия - лидокаин 10-20 мин., следовательно, вводят внутривенно струйно, затем переходят на в/в капельное введение препарата. Они снимают односторонний блок (снижают ЭРП).

**IC** - похожи на IA группу, блокируют быстрые и медленные входящие  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , выходящие  $K^+$  токи.

- Угнетаются:
- автоматия;
  - проводимость;
  - сократимость;
  - увеличивается длительность потенциала действия.

Антиаритмики IC класса вызывают выраженное удлинение интервалов PQ и комплексов QRS ЭКГ при отсутствии значимых изменений длительности скорректированного интервала QT.

Эффективны при желудочковых и предсердных НР.

Отличия: в меньшей степени угнетают потенциал действия, ЭРП, но отрицательный дромотропный эффект более выражен. Эти препараты задерживают  $Na^+$  каналы в инактивированном состоянии более продолжительное время, чем IA. Нельзя применять при ИБС, при НР на фоне инфаркта миокарда.

**II бета - блокаторы.** Антиаритмический эффект связан с антиадренергическим действием. Т.е. бета - блокаторы блокируют  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, экранируя его от действия катехоламинов. Уменьшая симпатические влияния на сердце, замедляют ионные токи ( $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ), следовательно:

- угнетают автоматию;
- угнетают проводимость (прежде всего в АВ-узле);
- увеличивают ЭРП.

Следует отметить, что в высоких концентрациях, которые трудно достижимы в клинических условиях, бета – блокаторы начинают оказывать блокирующее действие на  $Na^+$  каналы, тем самым, замедляя фазу быстрой деполяризации, проявляя свойства препаратов I класса.


ЭКГ изменения, наряду со снижением частоты синусового ритма включают в себя возможное удлинение интервала PQ при отсутствии динамики комплекса QRS и интервала QT.

Эффективны при предсердных и желудочковых НР. Характерны отрицательный ино- и дромотропный эффекты.

**III вещества, удлиняющие потенциал действия.**

Их антиаритмический эффект связан с блокадой выходящего  $K^+$  тока:

- увеличивается фаза реполяризации;
- увеличивается ЭРП;

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

- удлиняется потенциал действия.

На фоне применения данной группы отмечают наличие симпатической активности.

- замедляются  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  токи, следовательно подавляется проводимость.

На ЭКГ под действием препаратов данной группы значительно увеличивается продолжительность скорректированного интервала QT, удлинением интервала PQ при неменяющейся длительности комплекса QRS.

Эффективны при предсердных и желудочковых НР. Антиаритмический эффект развивается через латентный период,  $T_{1/2}$  10-15 дней (амиодарон).

Препарат может вызывать дисфункцию щитовидной железы, на роговице может быть отложение пигмента (липофусцина), появление радужных колец, если больной долго смотрит на источник света, могут быть патологические изменения в легких, проявляющихся сухим кашлем, одышкой при напряжении, иногда повышение температуры тела. Выгодно отличается кватернидин, обладает длительным антиаритмическим эффектом, применяется в медицине, параллельно с этим ведутся клинические испытания.

**IV группа - антагонисты кальция** - блокируют медленные  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, преимущественно L-типа (большие каналы), вызывая:

- угнетение проводимости;
- увеличение ЭРП;
- повышение крутизны фазы 0;
- угнетение автоматизма.

Т.о. действие антагонистов кальция замыкается на уровне АВ-узла, угнетение проведения по которому отражается на ЭКГ в виде удлинения интервала PQ, а другие временные показатели не изменяются.

Эффективны при предсердных аритмиях.

Обладают "-" ино- и дромо тропным эффектом.

**Побочные эффекты антиаритмиков:** основные - отрицательные дромо - и инотропные эффекты, т.е. аритмогенный эффект, который может привести к внезапной аритмической смерти.

## Занятие 19


### Антиангинальные средства, противоатеросклеротические средства.

**Цель занятия:** Изучить современные пути лекарственной коррекции коронарной недостаточности кровообращения, а также фармакодинамику и фармакокинетику антиангинальных средств.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Основные принципы устранения кислородной недостаточности при стенокардии.
2. Классификация антиангинальных средств. Препараты.
3. Фармакодинамика, показания для применения и побочные эффекты нитроглицерина. Особенности действия и применения препаратов нитроглицерина пролонгированного действия (сустак, нитронг, тринитролонг).
4. Фармакодинамика, показания для применения органических нитратов длительного действия.
5. Антиангинальные свойства антагонистов ионов кальция,  $\beta$ -адреноблокаторов и брадикардических средств. Принцип действия кардиопротекторных средств (предуктал).
6. Основные принципы лекарственной терапии инфаркта миокарда.
7. Применение обезболивающих, противоаритмических средств, препаратов нормализующих гемодинамику (антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков).

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


Анаприлин  
Верапамил  
Дилтиазем  
Карбокромен  
Молсидомин (сиднофарм)  
Нитроглицерин  
Нитронг  
Нитросорбид  
Пармидин (продектин)  
Предуктал  
Сустак  
Талинолол (корданум)  
Тринитролонг

Таблица 11

Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Нитроглицерин (Nitroglycerinum)	Таблетки по 0,0005 г
Нитросорбид (Nitrosorbidum)	Таблетки по 0,005 г, 0,01
Нитронг (Nitrong)	Таблетки
Талинолол (корданум) (Talinololum)	Драже по 0,05 г
Дилтиазем (Diltiazem)	Таблетки по 0,03 (0,06) г, таблетки пролонгированного действия по 0,09 г, покрытые оболочкой
Ловастатин (Lovastatinum)	Таблетки по 0,02 (0,04) г
Пармидин (продектин) (Parmidinum)	Таблетки по 0,25 г
Ксантинола никотинат (теоникол) (Xantinoli nicotinas)	Ампулы по 2 и 10 мл 15% р-ра, таблетки по 0,15 г
Пентоксифиллин (трентал) (Pentoxiphyllinum)	Ампулы по 5 мл 2% р-ра, таблетки (драже) по 0,1 г
Папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum)	Ампулы по 2 мл 2% р-ра

Кровоснабжение миокарда осуществляют коронарные артерии. С возрастом вследствие атеросклеротического стенозирования этих сосудов при увеличении нагрузки на сердце возникает несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком. Возникающая при этом ишемия миокарда характеризуется как «грудная жаба» или стенокардия. Болевой синдром при стенокардии, вероятно, связан с накоплением в ишемизированных участках миокарда недоокисленных продуктов.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

работы сердца (и, соответственно, уменьшение потребности сердечной мышцы в кислороде) и увеличение доставки кислорода к сердечной мышце.

Антиангинальные препараты применяются при лечении стенокардии, ишемической болезни сердца, когда возникает несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

*Классификация:*

**I. Препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие его доставку.**

1. Нитраты:

- препараты, содержащие нитроглицерин (тринитролонг, сустак, нитронг)

- производные нитроглицерина (эринит, нитросорбид).

2. Антагонисты кальция:

- производные дигидропиридина (нифедипин (коринфар, кордафен), никардипин): II поколение – нитрендипин (байпресс), нимодипин (нимотоп), никардипин (локсен)

- недигидропиридиновые: производные фенилалкиламина (верапамил (изоптин, финоптин)), II поколение – галопамил, анипамил, фалипамил; производные бензотиазепина (дилтиазем), II поколение – клентиазем.

- III поколение – нафтопидил (обладает  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью), эмопамил (обладает симпатолитическими свойствами)

**II. Препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде.**

$\beta$ -блокаторы (анаприлин (индерал), окспренолол (тразикор), пиндолол (вискен), талинолол (корданум), алпренолол)

**III. Препараты, увеличивающие доставку кислорода к миокарду (коронароактивные средства).**

1. Миотропные спазмолитики (молсидомин (корватон, сиднофарм), курантил (дипиридамо), эуфиллин, но-шпа, папаверин, интенкордин (карбохромен)).

2.  $\beta$ -адреномиметики (нонахлазин, оксифедрин).


3. Препараты рефлекторного действия (валидол).

**I. Препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие его доставку.**

**Нитраты.**

Нитроглицерин, действуя на высшие симпатические центры, способствует расширению сосудов, особенно верхней половины туловища. Из-за расширения артериальных сосудов уменьшается сопротивление сосудов, следовательно, снижается преднагрузка на сердце. Из-за расширения вен уменьшается венозный возврат, т.е. уменьшается постнагрузка на сердце. Уменьшение нагрузки на сердце приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Сосуды расширяются из-за взаимодействия нитратов с сульфгидрильными группами эндогенных «нитратных рецепторов». При этом от молекулы нитрата отщепляется группа  $\text{NO}_2$ , превращающаяся затем в  $\text{NO}$  (оксид азота), который активирует цитозольную гуанилатциклазу. Под влиянием этого фермента образующийся из гуанозинтрифосфата (ГТФ) циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) снижает концентрацию свободного кальция в цитоплазме мышечных клеток и этим вызывает их расслабление. Это роднит его с эндогенным релаксирующим фактором. Нитраты могут способствовать также освобождению простаглицина из эндотелия сосудистой стенки и угнетать продукцию тромбоксана  $\text{A}_2$ , что тоже приводит к сосудорасширяющему действию.

Кроме этого нитроглицерин уменьшает центральные сосудосуживающие импульсы. Обладает способностью блокировать центральное звено афферентной болевой импульсации, идущее из очага гипоксии. Высвобождает в миокарде небольшое количество катехоламинов, в

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

результате сокращения сердечной мышцы становятся более энергичными, компрессорное влияние на интрамуральные сосуды уменьшается, восстанавливается кровоснабжение в субэндокардиальном слое миокарда.

Применяется, в отличие от пролонгированных препаратов (сустанк) для купирования приступа стенокардии.

**Побочные эффекты:** ортостатическая гипотония, привыкание, головная боль, тахикардия, шум в ушах, прилив крови к сердцу.

2. *Антагонисты кальция.* Взаимодействуют со специфическими местами связывания на мембранах клеток вокруг входа в потенциал-зависимый кальциевый канал или внутри него. Уменьшают поступление ионов кальция в клетку сердечной мышцы, уменьшают работу сердца, следовательно, уменьшают нагрузку на миокард. Расширяют сосуды, снижают артериальное давление, снижают нагрузку на сердце.

Уменьшают поступление ионов кальция в коронарные сосуды, расширяют сосуды и увеличивают доставку к сердцу кислорода.

Применяются при ИБС со стабильной стенокардией напряжения, болезни Рейно, мигренях, артериальной гипертензии, аритмиях (верапамил).

Побочные эффекты: головная боль, головокружение, покраснение кожных покровов, отеки на ногах.

Кроме того, применение производных дигидропиридина (нифедипин) приводит к гиперплазии десен, психозам, а недигидропиридиновых производных (верапамил) – к брадикардии и блокадам проводящей системы сердца.

## II. Препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде.

1. *β-блокаторы (анаприлин, талинолол).* Уменьшают работу сердца за счет блокады β-рецепторов сердца и уменьшения симпатических влияний. Благодаря уменьшению частоты сердечных сокращений увеличивается время диастолического наполнения и коронарной перфузии. При инфаркте миокарда β-блокаторы, уменьшая систолическое напряжениестенок сердца, снижают вероятность их разрыва в зоне инфаркта.

Применяют при стенокардии напряжения, аритмиях и гипертонической болезни.

**Побочные эффекты:** сердечная недостаточность, бронхоспазм, общая слабость, резкая брадикардия, гипергликемия.

III. **Препараты, увеличивающие доставку кислорода к миокарду** (коронароактивные средства).

### 1. Спазмолитики.

Молсидомин активизирует цитозольную гуанилатциклазу, чем увеличивает образование цГМФ. Последний снижает внутриклеточную концентрацию ионов свободного Ca, что ведет к расслаблению сосудов, преимущественно вен.

Дипиридамол относится к производным пиримидина. Механизм действия связан с увеличением концентрации аденозина в миокарде, торможения агрегации тромбоцитов.


Карбохромен расширяет сосуды за счет блокады фосфодиэстеразы и накопления за счет этого цАМФ; повышением активности 5-нуклеотидазы и увеличением образования аденозина.

При ишемии миокарда вызывают синдром «обкрадывания» (в очаге гипоксии сосуды уже максимально расширены, поэтому расширяются сосуды неповрежденных участков и кислород перераспределяется в пользу этих участков, обделяя очаги повреждения). Кроме того, к побочным эффектам относятся головная боль, снижение АД.

2. *β-адреномиметики (нонахлазин, оксифедрин).* Возбуждают β-адренорецепторы сосудов сердца, в результате чего они расширяются.

3. *Препараты рефлекторного действия (валидол).* Содержит в своем составе ментол, который действует на холодовые рецепторы слизистой ротовой полости и рефлекторно расширяет



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

коронарные сосуды. Успокаивает ЦНС. Применяется сублингвально.

Применяется при легких приступах ИБС, неврозах, морской и воздушной болезни.

Корвалол (валокардин) – седативное и спазмолитическое средство. Применяется при резко выраженных спазмах коронарных сосудов, тахикардии, неврозах, бессоннице.

## ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Атеросклероз является результатом нарушения очень сложной биохимической системы, включающей синтез холестерина, его катаболизм и выведение, образование и созревание липопротеинов, рецепцию липопротеинов клетками, обмен компонентами между клетками и липопротеинами, катаболизм липопротеинов.

Наиболее опасные и частые осложнения атеросклероза – ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, облитерирующий эндоартериит и гангрена нижних конечностей.

Средства, применяемые при гиперлипидемиях, можно классифицировать следующим образом:

I. *Гиполипидемические средства (антигиперлипидемические средства).*

1. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно холестерина.

а) Ингибиторы синтеза холестерина: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы, статины.

**1 группа** - выделена из культуры грибов *Aspergillus terreus*: **ловастатин** (мевакор), **симвастатин** (зокор), **правастатин** (липостат)

**2 группа** - синтетические статины: **флувастатин** (лескол), **аторвастатин** (липримар), **розувастатин** (крестор)

б) Средства, повышающие выведение из организма желчных кислот и холестерина (секвестранты желчных кислот): холестирамин (квестран), холестипол (холестид), кванталан, пектин.

в) Средства, задерживающие всасывание желчных кислот и холестерина: бескрахмальные полисахариды - хьюаровая кислота (гуарем, гумми)

в) Антиоксиданты: пробукол, карнитин, ацетил-карнитин и синтетический аналог их предшественника ( $\gamma$ -бутиробетаина) – милдронат, аскорбиновая кислота, эссенциале, эстрогены, флавоноиды (кверцетин, силибор, фламин, флакумин), карнозин, аллопуринол, нестероидные противовоспалительные средства, ионол (дибунол), Д-пеницилламин, унитиол,  $\alpha$ -токоферол (витамин Е)

2. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно триглицеридов (липопротеины очень низкой плотности): производные фиброевой кислоты (фибраты) - клофибрат (мисклерон, атромид), гемфиброзил (нормолип, гемпар, гевилон, гемофарм), безафибрат (безалип, безамидин), фенофибрат (липантил), ципрофибрат (липанор).

3. Средства, понижающие содержание в крови холестерина и триглицеридов:


а) кислота никотиновая (витамин РР, ниацин, индурацин).

б) полиненасыщенные жирные кислоты (**линетол**, **арахиден**)

II. *Эндотелиотропные средства (ангиопротекторы.)* Пармидин.

Выбор гиполипидемического средства зависит от выявленного типа гиперлипидемии.

Высокой гиполипидемической эффективностью обладают средства, избирательно угнетающие синтез холестерина в печени, получившие общее название статины. Эти препараты угнетают синтез холестерина в печени благодаря ингибированию фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы. Компенсаторно увеличивается число липопротеин-рецепторов в печени, что сопровождается снижением липопротеинов промежуточной плотности и липопротеинов низкой плотности в плазме крови, так как увеличивается их эндоцитоз и катаболизм. Препараты этой группы уменьшают также абсорбцию пищевого холестерина. Кроме

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

того, угнетается синтез в печени липопротеинов очень низкой плотности, в небольшой степени повышается содержание в плазме липопротеинов высокой плотности.

Гиполипидемическое действие данных веществ проявляется быстро и выражено весьма существенно. Еще больший эффект наблюдается при сочетании этих препаратов с холестирамином.

Побочные эффекты возникают относительно редко (диспепсические расстройства, головная боль, кожные сыпи, миопатия, тромбоцитопения, анемия, гепатотоксичность). Повышается уровень мышечной креатинфосфокиназы, что может сопровождаться мышечными болями, редко – миопатией и повреждением мышечной ткани (если не прекратить прием препарата). Противопоказаны при беременности (так как для нормального развития плода необходим холестерин), активно текущих

заболеваниях печени, холестазах, миопатии, при повышенной чувствительности. Не рекомендуется давать препарат детям.

Выделяются все препараты в основном с желчью через пищеварительный тракт.

Назначают препараты внутрь один раз в сутки перед сном.

Секвестранты желчных кислот образуют комплексы с желчными кислотами в кишечнике и таким образом препятствуют их обратному всасыванию в кровь. В организме интенсифицируется синтез желчных кислот из эндогенного холестерина. Холестерин, содержащийся в ЛПНП, начинает интенсивно поступать в печень из сосудистого русла.

Из побочных эффектов наиболее типичны запор, тошнота, рвота. Кроме холестерамина в качестве желчного секвестранта применяется также другая высокомолекулярная ионообменная смола *колестинол* (сополимер диэтилпентамина и этилхлоргидрина). В сравнении с холестерином обладает более приятными вкусовыми качествами при примерно одинаковой эффективности.

Всасыванию холестерина в кишечнике препятствует также *бета-ситостерин* (стероидное соединение растительного происхождения). У человека практически не всасывается из неповрежденного кишечника. Однако при нарушении барьерной функции кишечника бета-ситостерин обнаруживается в крови и может приводить к образованию ксантом. Препятствует абсорбции эндогенного и экзогенного холестерина. Это объясняется взаимодействием бета-ситостерина с желчными кислотами, которые необходимы для всасывания холестерина. Бета-ситостерин образует также комплексы с холестерином. В итоге с экскрементами выделяются повышенные количества холестерина. Содержание в плазме холестерина и триглицеридов снижается, уменьшается концентрация ЛПНП, хотя синтез холестерина в печени компенсаторно усиливается.


Переносится препарат хорошо. Возможны побочные эффекты – понос, иногда тошнота, рвота.

Хьюаровая смола набухает в желудке и задерживает всасывание пищевого холестерина и желчных кислот. Она слабо понижает в плазме крови уровень общего холестерина и холестерина в ЛПНП. Назначают как дополнительное средство с другими гиполипидемическими средствами, имеет более приятные органолептические свойства по сравнению с секвестрантами желчных кислот.

Противопоказана больным со стенозом пищевода и привратника желудка.

В качестве побочного эффекта можно отметить ощущение ложной сытости.

Определенное значение в профилактике развития атеросклероза и его осложнений придается также антиоксидантам (токоферола ацетат, кислота аскорбиновая и др.), влияющим на перекисные механизмы развития атеросклероза. Основной принцип их действия заключается в ингибировании свободнорадикального окисления липидов молекулярным кислородом. Антиоксидантное действие крайне важно, так как процесс образования «пенистых» клеток идет с участием свободных радикалов кислорода. Кроме того, известно, что макрофаги атером

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

продуцируют свободные радикалы, которые приводят к дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Ряд важных препаратов относится к группе **фибратов** – производных фиброевой кислоты (клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, цитрофибрат). Они повышают активность липопротеинлипазы эндотелия, разрушающей ЛПОНП; повышают нерцепторный и рецепторный захват ЛПОНП и ЛПНП; увеличивают число ЛП-рецепторов и стимулируют эндоцитоз ЛПНП печенью. Уменьшают также синтез в печени и поступление в кровь ЛПОНП. Кроме того, в небольшой степени ингибируют синтез холестерина в печени (в основном на стадии образования мевалоновой кислоты). В итоге в крови снижается содержание ЛПОНП и меньше – ЛПНП, увеличивается уровень ЛПВП.

Из побочных эффектов возможны миозитоподобный синдром, тошнота, понос, сонливость, кожные высыпания, лейкопения, холецистит, образование холестериновых желчных камней, аритмии, снижение либидо, иногда – сосудистые нарушения. Многие клиницисты рекомендуют применять клофибрат только при неэффективности гемфиброзила, либо вообще отказаться от его использования.

По эффективности гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат и ципрофибрат (липанор) превосходят клофибрат. Механизм их действия аналогичен таковому для клофибрата. Имеются различия в фармакокинетике. Наиболее длительно действуют фенофибрат (20-25 часов) и ципрофибрат (более 48 часов). Максимальный клинический эффект развивается медленно (для гемфиброзила – через 4 недели). Характер побочных эффектов сходен с клофибратом, но частота существенно меньше. Показания к применению аналогичны для всей группы фибратов.

В комплексе противоиатеросклеротических средств используют также так называемые эндотелиотропные препараты (ангиопротекторы), снижающие проницаемость эндотелия для атерогенных липопротеинов. К таким препаратам относится **пармидин** (пиридинолкарбамат, ангинин, продектин). Обладая антибрадикининовым действием, он тормозит отек и уменьшает проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, пармидин улучшает микроциркуляцию в сосудистой стенке, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Способствует регенерации эластических и мышечных волокон в местах отложения холестерина. Снижает свертываемость крови. Вводят его внутрь в течение нескольких месяцев. Переносится препарат хорошо. Иногда вызывает тошноту, аллергические реакции.


## Занятие 19

### Гипотензивные и гипертензивные средства.

**Цель занятия:** Изучить классификацию, фармакодинамику, фармакокинетику гипертензивных и гипотензивных средств. Изучить возможности фармакологической коррекции уровня артериального давления гипертензивных и гипотензивных средств.

#### Вопросы:

1. Механизмы нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса и уровня артериального давления.
2. Классификация антигипертензивных средств.
3. Механизм, показания, побочные эффекты, отличительные особенности отдельных групп гипотензивных препаратов.
4. Роль седативных, снотворных, ноотропных средств и транквилизаторов в лечении артериальной гипертензии.
5. Гипотензивное действие и применение диуретиков.
6. Комбинированное применение гипотензивных средств с разной локализацией и механизмом действия.
7. Предупреждение и устранение побочных эффектов гипотензивных средств.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

8. Классификация средств, применяемых при острой гипотензии.  
9. Локализация и механизм действия адrenomиметиков, ангиотензинамида и дофамина.  
Применение и побочные эффекты.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Амлодипин (стамло)	Магния сульфат
Анаприлин	Мезатон
Ангиотензинамид	Метопролол (беталок)
Апрессин	Мидодрин (гутрон)
Атенолол	Миноксидил
Диазоксид	Моксонидин
Дибазол	Нифедипин (коринфар)
Дофамин	Норадреналина гидротартрат
Индопамид	Папаверина гидрохлорид
Клофелин(гемитон)	Пентамин
Кофеин – бензоат натрия	Празозин
Лизиноприл (диротон)	Резерпин
Лозартан(козоар)	Эналаприл(энап)


#### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 12, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) средство, понижающее тонус сосудодвигательного центра; 2) для купирования гипертонического криза; 3) антагонист ионов кальция; 4)  $\beta$ - адреноблокатор для лечения гипертонической болезни; 5) блокатор ангиотензинпревращающего фермента; 6) средство, понижающее артериальное давление главным образом за счет отрицательного инотропного эффекта; 7) гипотензивное средство периферического нейротропного действия; 8) гипотензивное средство с противоаритмической активностью; 9) центральный  $\alpha_2$ -адреномиметик; 10)  $\alpha_1$ -адреноблокатор для лечения гипертонической болезни; 11) средство, снижающее артериальное давление за счет расширения сосудов; 12) сосудорасширяющее средство с выраженным спазмолитическим эффектом; 13) гипотензивное средство для лечения хронической сердечной недостаточности; 14) средство, понижающее активность ренин-ангиотензивной системы; 15) при острой сосудистой слабости; 16) гипотензивное средство сверхкороткого действия.

Таблица 12

Список препаратов для выписывания рецептов

Препараты	Лекарственная форма
Клофелин (гемитон) (Clonphelinum)	Ампулы по 1 мл 0,01% р-ра, таблетки по 0,00075 (0,00015) г
Празозин (Prazosinum)	Таблетки по 0,001 (0,005) г
Анаприлин (Anaprilinum)	Таблетки по 0,01 (0,04) г
Дибазол (Dibazolium)	Ампулы по 1, 2 и 5 мл 0,5% и 1% р-ра
Натрия нитропруссид (нанипрус) (Natrii nitroprussidum)	Ампулы по 0,025 (0,05) г порошка
Нифедипин (фенигидин, кордафен) (Nifedipine)	Таблетки по 0,01 г, покрытые оболочкой

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

Каптоприл (капотен) (Captoprilum)	Таблетки по 0,025 (0,1) г
Эналаприл (Enalaprilum)	Таблетки по 0,005; 0,01 и 0,02
Мезатон (Mesatonum)	Ампулы по 1 мл 1% р-ра

Высокое артериальное давление может быть проявлением эссенциальной гипертонической болезни, а также следствием многих физиологических процессов (эндокринных расстройств, заболеваний почек, ЦНС и др.).

Артериальная гипертензия – ведущий фактор риска инсультов и ишемической болезни сердца. Она нарушает деятельность сердца, способствует возникновению его недостаточности, ухудшает кровоснабжение мозга, печени и других органов. Поэтому так важны гипотензивные средства.

Уровень артериального давления зависит от многих факторов: работы сердца, тонуса периферических сосудов и их эластичности, а также от объема, электролитного состава и вязкости крови. Все это находится под нейрогуморальным контролем.

#### **Классификация:**

Все препараты, применяемые для снижения артериального давления, делятся на следующие группы:

1. **Нейротропные гипотензивные средства центрального действия** (клофелин (клонидин, гемитон, катапресан), метилдофа (допегит, метилдопа, альдомет), гуанфацин, моксонидин).

2. **Нейротропные гипотензивные средства периферического действия.**

а) *ганглиоблокаторы* (пирилен, пентамин, гигроний, бензогексоний).

б) *симпатолитики* (резерпин (рауседил, серпазил, раунатин), октадин (гуанетидина сульфат, изобарин)).

в)  *$\alpha$ -адреноблокаторы* (празозин, тропафен, фентоламин).

г)  *$\alpha, \beta$ -адреноблокаторы* (лабеталол).

д)  *$\beta$ -адреноблокаторы* (анаприлин (индерал), талинолол (корданум), алпренолол (оптин), окспренолол (гразикор), пиндолол (вискен)).

3. **Сосудорасширяющие средства миотропного действия.**

а) *спазмолитики* (эуфиллин, дибазол, папаверин, магния сульфат).

б) *антагонисты кальция* (нифедипин (коринфар, кордафен), фенигидин, дилтиазем).

в) *периферические вазодилататоры* (апрессин (гидралазин), нитропруссид натрия).

г) *активаторы калиевых каналов* (миноксидил, diazoxid)

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


а) ингибиторы синтеза ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл (капотен), эналаприл (эднит, вазотек), лизиноприл (принивил), периндоприл (престариум), трандолаприл (гоптен)).

б) блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан).

5. **Средства, влияющие на водно-солевой обмен (мочегонные средства)** (гипотиазид, фуросемид, бринальдикс, этакриновая кислота, спиронолактон, аммония хлорид).

1. **Нейротропные гипотензивные средства центрального действия.**

Клофелин. **Механизм действия.** Возбуждает пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы в ЦНС (структурах ретикулярного ядра продолговатого мозга и голубого пятна), уменьшает содержание норадреналина и, таким образом, влияние его на сосудодвигательный центр. При этом расширяются сосуды, уменьшается работа сердца, образование ренина в почках и его поступление в плазму крови. Обладает седативным действием.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

Применяется для лечения гипертонической болезни и для купирования кризов.

**Побочные эффекты:** вызывает эйфорию, повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Поэтому нужно применять с диуретиками. Вызывает ортостатическую гипотонию.

Эффект развивается быстро, но при быстром введении может быть кратковременное повышение АД из-за возбуждения периферических  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Метилдофа вмешивается в процесс биосинтеза норадреналина, превращаясь в псевдомедиатор,  $\alpha$ -метилнорадреналин. АД снижает за счет расширения сосудов (уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов) и угнетения работы сердца (уменьшается минутный объем кровотока, уменьшается сердечный выброс). При применении этого препарата отмечается гемолитическая анемия и задержка жидкости в организме, так как он увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах (применяется с мочегонными).

Моксонидин избирательно действует на центральные имидазолиновые рецепторы, вызывая снижение норадреналина в плазме, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и угнетает систему ренин-ангиотензин-альдостерон; в результате обеспечивается эффективное снижение АД. Препарат хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты со стороны ЦНС, нет синдрома «отмены» и привыкания.


## 2. Нейротропные гипотензивные средства периферического действия.

а) *ганглиоблокаторы* блокируют Н-холинорецепторы в ганглиях симпатической нервной системы (что приводит к расширению сосудов) и Н-холинорецепторы мозгового вещества надпочечников (что уменьшает выброс адреналина и вызывает в связи с этим уменьшение работы сердца).

Эффект быстрый, применяется для купирования гипертонического криза, но может вызвать ортостатический коллапс, атонию кишечника, нарушения аккомодации, повышение внутриглазного давления.

Ганглиоблокаторы противопоказаны при выраженном атеросклерозе, недостаточности коронарного кровообращения, глаукоме, пониженной функции почек, органических поражениях миокарда.

б) *симпатолитики* способствуют истощению запасов катехоламинов (норадреналина, адреналина) и уменьшают в результате симпатические влияния на сосуды и сердце (сосуды расширяются, работа сердца уменьшается). Снижение содержания катехоламинов в почках способствует уменьшению освобождения из них ренина. Стойкому снижению артериального давления (на 1-3 недели) предшествует его кратковременное (от нескольких минут до 1 часа) повышение. Максимальный эффект развивается через 1-3 дня.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

**Побочные эффекты:** активация перистальтики (диарея), образование пептических язв, отек слизистой оболочки полости носа, миоз, брадикардия, ортостатический коллапс.

Резерпин оказывает угнетающее влияние на ЦНС, слабое антипсихотическое действие. Большие дозы резерпина способствуют эндокринным нарушениям, проявляющимся в импотенции у мужчин и снижении фертильности (плодовитости) у женщин. Это связано с его способностью повышать секрецию пролактина гипофизом.

Противопоказаны при тяжелых органических сердечно-сосудистых заболеваниях, недостаточности функции почек, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Адельфан содержит в своем составе резерпин и дегидралазин (периферический вазодилататор), адельфан-эзидрекс содержит резерпин, дегидралазин, гидрохлортиазид и калия хлорид, кристепин содержит резерпин, дигидроэргокристин ( $\alpha$ -адреноблокатор), клопамид (диуретик), трирезид содержит резерпин, дегидралазин, гидрохлортиазид.

в)  $\alpha$ -адреноблокаторы расширяют сосуды. Эффект очень быстрый, применяются для купирования гипертонического криза. Празозин (минипресс) благоприятно влияет на липиды плазмы. Он понижает уровень общего холестерина, триглицеридов и атерогенных факторов липопротеидов, что уменьшает развитие атеросклероза сосудов.

Побочные эффекты: головная боль, сердцебиение, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение.

г)  $\alpha, \beta$ -адреноблокаторы расширяют работу сердца и расширяют сосуды. При высоком содержании ренина и альдостерона в плазме крови снижает их уровень. Применяют иногда внутривенно для купирования гипертонических кризов. Может быть при быстром внутривенном введении ортостатическая гипотония, редко- слабость, ночные кошмары, бронхоспазм.

д)  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают работу сердца за счет блокады  $\beta$ -адренорецепторов сердца, снижают уровень ренина, который обеспечивает превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. Вызывают эффект спустя 1-3 недели после начала лечения. Эффект поддерживается, по-видимому, высвобождением простагландина I<sub>2</sub> из стенок сосудов.

Могут вызвать блокаду проведения импульса по миокарду, бронхоспазм, признаки сердечной недостаточности. Часто – похолодание конечностей и чувство усталости.

**3. Гипотензивные средства миотропного действия.** Вызывают расслабление мышц сосудов.

а) *спазмолитики*. Эуфиллин повышает потребность миокарда в кислороде, поэтому назначают с осторожностью при ИБС.

При передозировке магния сульфата может наступить депрессия дыхания (вводят кальция хлорид)

Дибазол и магния сульфат применяют для купирования гипертонических кризов.


б) *Средства, блокирующие кальциевые каналы* (фенигидин, фелодипин (плендил)) расширяют сосуды за счет угнетения вхождения кальция внутрь гладкомышечных клеток через потенциал-зависимые Ca<sup>2+</sup>-каналы.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, чувство усталости.

*Активаторы калиевых каналов* за счет открытия АТФ-зависимых калиевых каналов вызывают гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток, а это снижает поступление внутрь клеток ионов кальция. Эти каналы в норме закрыты внутриклеточной АТФ, конкурентом которой и является миноксидил. Из побочных эффектов отмечают развитие отеков.

Нитропруссид натрия и апрессин снижают тонус гладких мышц. При их применении возможны тахикардия, головные боли, диспепсические расстройства.

Нитропруссид натрия метаболизируется в крови, высвобождая NO (эндотелиальный релаксирующий фактор). NO стимулирует гуанилатциклазу, способствуя образованию цГМФ в

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к расширению сосудов, применяется при гипертонических кризах.

3. **Блокаторы системы ренин-ангиотензин** ингибируют ангиотензинпревращающий фермент, уменьшают образование вазоконстриктора ангиотензина II.

Побочный эффект – сухой кашель, связанный с повышением содержания брадикинина в крови (так как АПФ участвует в метаболизме брадикинина).

Казоар (лозартан) блокирует ангиотензиновые рецепторы, препятствует действию на них ангиотензина II. Уменьшает содержание альдостерона в крови. Обладает диуретическим действием.

4. **Мочегонные средства** уменьшают объем экстрацеллюлярной жидкости, это снижает сердечный выброс, а затем происходит стойкое снижение общего периферического сопротивления сосудов и снижение артериального давления. Снижая содержание ионов натрия они снижают количество ионов кальция.

Применяются чаще всего дихлотиазид (побочный эффект – снижение импотенции и полового влечения.), фуросемид, этакриновая кислота и спиронолактон. Последний является антагонистом альдостерона, который задерживает в организме ионы натрия и соответствующие количества воды, способствует экскреции ионов калия.

## II. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ.

1. **Седативные** (препараты брома, пустырника, валерианы).

2. **Транквилизаторы** (сибазон, нитразепам).

3. **Нейролептики** (аминазин, дроперидол).

4. **Психометаболические стимуляторы** (аминалон, фенибут).

5. **Лекарственные травы**

Используются вместе с основными лекарственными средствами. Они способны усиливать антигипертензивное действие других средств, особенно при начальных формах гипертонической болезни. Седативные и транквилизаторы, нормализуя процессы торможения в центральной нервной системе, способны нормализовать АД, если повышение связано с нервной перегрузкой, нарушением сна.

Психометаболические стимуляторы применяются, когда страдает микроциркуляция головного мозга. Эти вещества расширяют артериолы, улучшают энергоснабжение мозга.

Нейролептики оказывают действие как за счет угнетения ЦНС, так и за счет расширения периферических сосудов (блокируя  $\alpha$ -адреноблокаторы). Могут применяться для купирования гипертонического криза.

## ВЕЩЕСТВА, ПОВЫШАЮЩИХ ТОНУС СОСУДОВ

### Классификация:


- Адреномиметики: прямые (мезатон, фетанол, норадреналин), непрямые (эфедрин)
- Дофаминомиметики дофамин (допамин)
- Аналептики (кордиамин, камфора, стрихнин, сульфокамфокаин, кофеин-бензоат натрия)
- Общетонизирующие средства (пантокрин, настойка женьшеня, настойка элеутерококка)
- Гормональные и гормоноподобные средства (ангиотензинамид, преднизолон, глюкокортикоиды)

Мезатон повышает АД без влияния на сердце, но возникает опасность инфаркта.

Показания: острая артериальная гипотония, коллапс.

У норадреналина гидротартрата кратковременный эффект, возможное кардиотоническое действие. Применяется при послеоперационном,



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

посттравматическом шоке

Дофамин улучшает гемодинамику почек, сердца, мозга, легкого; увеличивает сердечный выброс. Показаниями к применению являются кардиогенный, травматический шок.

У кордиамина эффект средней силы, отсутствует влияние на сердце. Показания: острая гипотония, гипотонические состояния.

Ангиотензинамид в 10 раз сильнее норадреналина, не влияет на коронарный кровоток; кратковременный эффект, вызывает сужение сосудов внутренних органов. Показания: острая гипотония, коллапс, травматический шок.

Пантокрин не вызывает осложнений, эффект возникает через 1—2 недели после начала применения. Показания: астения, гипотоническая болезнь I стадии.

**Препараты, влияющие на регионарный кровоток**, подразделяются на 3 группы: антиангинальные, улучшающие мозговой кровоток и средства лечения спазма периферических сосудов.

Вещества, влияющие на мозговое кровообращение, используют при остром нарушении мозгового кровообращения: эуфиллин, трентал (пентоксифиллин), фуросемид, маннит и преходящем: циннаризин (стугерон), сермион, кавинтон (мисклерон), девинкан.

При нарушении мозгового кровообращения, кроме средств сосудистого действия, применяются препараты:

- улучшающие энергетические процессы в мозге — пирацетам, пантогам, аминалон;
- улучшающие реологические свойства крови — трентал, ксантинола никотинат, дипиридамола;
- антиатеросклеротические средства — никотиновая кислота, липостабил, холестирамин, цетамифен, клофибрат, левостатин.

Для устранения спазма периферических сосудов используют блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов (фентоламин, тропafen, дигидроэрготамин, бутироксан), антагонисты кальция (нифедипин, нимодипин), ганглиоблокаторы (дипромоний, камфоний), миотропные средства (папаверин, дибазол)

При спазме периферических сосудов помимо сосудорасширяющих средств применяются препараты с другими свойствами:

- ангиопротекторы (средства, уплотняющие сосудистую стенку) — анавенон, пармидин, троксевазин;
- средства, улучшающие реологические свойства крови, — трентал, ксантинола никотинат, дипиридамола;
- антиатеросклеротические средства — никотиновая кислота, липостабил, цетамифен;
- средства, улучшающие трофику сосудистой стенки — токоферола ацетат, трентал, никотиновая кислота и др.


## Занятие 20

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

**Цель занятия:** Обобщить и закрепить знания об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики, показаний к применению, противопоказаний и побочных эффектов стимуляторов дыхания, противокашлевых, отхаркивающих, бронхолитических средств и средств, применяемых при отеке легких, респираторном дистресс-синдроме.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация стимуляторов дыхания по направленности действия, препараты.
2. Механизмы стимулирующего влияния веществ на дыхание.
3. Сравнительная характеристика стимуляторов дыхания из групп аналептиков и Н-холиномиметиков.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

4. Показания к применению стимуляторов дыхания.
5. Противокашлевые средства: классификация, препараты.
6. Сравнительная характеристика противокашлевых средств центрального и периферического действия, наркотического и ненаркотического типа действия.
7. Локализация и механизмы отхаркивающего действия различных препаратов.
8. Сравнительная характеристика отхаркивающих средств рефлекторного и прямого действия.
9. Фармакодинамика и фармакокинетика муколитических средств.
10. Показания к применению отхаркивающих средств.
11. Сравнение механизмов действия бронхолитических средств из групп адреномиметиков, М-холиноблокаторов и спазмолитиков миотропного действия.
12. Препараты  $\beta_2$ -адреномиметиков и производных метилксантина пролонгированного действия.
13. Показания к применению бронхолитиков, пути их введения, побочное действие.
14. Применение при бронхиальной астме противоаллергических и противовоспалительных средств (кромолин-натрий, кетотифен, глюкокортикоиды, средства, уменьшающие образование или действие лейкотриенов).
15. Принципы действия лекарственных веществ, применяемых для лечения отека легких. Выбор препаратов в зависимости от патогенетических механизмов его развития.
16. Пеногасительный эффект спирта этилового.
17. Лекарственные сурфактанты: принцип действия и применение.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Адреналина гидрохлорид	Зилеутон	Настой травы термопсиса
Амброксол	Ипратропия бромид(атровент)	Сальбутамол
Антифомсилан	Калия йодид	Трипсин кристаллический
Атропина сульфат	Кодеина фосфат	Теопек
Ацетилцистеин	Кордиамин	Фуросемид
Бемегрид	Кромолин-натрий	Цититон
Бромгексин	Куросурф	Этимизол
Глауцина гидрохлорид	Либексин	Эуфиллин
Зафирлукаст	Морфина гидрохлорид	Эфедрина гидрохлорид

#### **ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Используя табл. 13, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) аналептик, используемый в психиатрии в качестве успокаивающего средства, 2) ненаркотическое противокашлевое средство; 3) отхаркивающее средство рефлекторного действия; 4) аналептик, оказывающий, прямое активирующее влияние на дыхательный центр; 5) противокашлевое средство, длительное применение которого сопровождается развитием привыкания; 6) средство, стимулирующее отхаркивание; 7) синтетическое противоаллергическое средство; 8) противокашлевое средство центрального типа действия; 9) средство для профилактики бронхоспазма; 10) миотропный спазмолитик; 11) бронхолитическое средство, блокирующее М-холинорецепторы.


Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последиplomного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Таблица 13

## Список препаратов для выписывания рецептов

Препараты	Лекарственная форма
Этимизол (Aethimizolum)	Таблетки по 0,1г, ампулы по 3 и 5мл 1 и 1,5% р-ра
Тусупрекс (Tusuprex)	Таблетки по 0,01 и 0,02г, капсулы по 0,04
Кодеин (Codeinum)	Порошок и таблетки по 0,015г
Настой травы термопсиса (Infusum herbae Termopsidis)	Флаконы по 200мл настоя (1:200)
Вромгексин (Bromhexinum)	Таблетки по 0,008
Эуфиллин (Euphyllinum)	Таблетки по 0,15г, ампулы по 10 мл 2,4 и 24% р-ра
Кетотифен (Ketotifenum)	Капсулы и таблетки по 0,001г
Фенотерол (Fenoterol)	Аэрозольные баллоны по 15мл
Ипратропия бромид (Атровент) (Ipratropium bromide)	Аэрозольные баллоны по 15мл

**Бронхолитические средства** - это средства, устраняющие спазм гладкой мускулатуры бронхов. К ним относятся:  $\beta$ -адреномиметики, М-холиноблокаторы, глюкокортикоиды, блокаторы аденозиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, препараты, влияющие на лейкотриеновую систему, стабилизаторы мембран тучных клеток.

Бета<sub>2</sub>-адреномиметики наиболее показаны для купирования приступов бронхиальной астмы, для профилактики астмы физического усилия и профилактики ночных приступов.

При длительном применении эффективность препаратов постепенно снижается.

При непереносимости адреномиметиков назначают М-холиноблокаторы.


Выраженный эффект наблюдается при ингаляции ипратропия (атровент). Действие этого препарата наступает медленнее, чем у  $\beta$ -адреномиметиков; сохраняется около 6 ч. В ЦНС он не проникает (так как является четвертичным аммониевым соединением).

Ипратропий выпускается также в комбинации с фенотеролом (такой препарат называется беродуал Н).

Расширение бронхов достигается, помимо их иннервации, применением препаратов, действующих непосредственно на гладкие мышцы бронхов. Из миотропных спазмолитиков для бронхолитического действия используют **блокаторы аденозиновых рецепторов - аденозинолитики**. Эта группа средств представлена производными ксантина (диоксипурина). К ним относятся: кофеин, теofilлин, теобромин, давно применяемые в медицинской практике, и их производные. К производным теofilлина относят: эуфиллин (эквимолярная смесь теofilлина с этилендиамином), дипрофиллин, ксантинола никотинат (теоникол, компламин), к производным теобромина – темисал (диуретин), нигексин, пентоксифиллин (трентал).

К длительно действующим препаратам теofilлина относятся таблетки «Теобиолонг» теодур, теотард, дурофиллинретард и др.

Отмечено, что в больших концентрациях теofilлин ингибирует фосфодиэстеразу и

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

благодаря этому повышает содержание цАМФ. Как и в случае действия  $\beta_2$ -адреномиметиков, последнее сопровождается уменьшением внутриклеточной концентрации ионов кальция и расслаблением мышцы бронхов. Бронхолитическое действие теофиллина также связано с блоком аденозиновых рецепторов бронхиол. Не исключены и другие механизмы действия, в частности внутриклеточное перераспределение ионов кальция, захват их митохондриями, снижающий их концентрацию в цитозоле клетки. В результате под влиянием ксантинов происходит расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Известно, что снижение уровня  $Ca^{++}$  в цитозоле гладкомышечных клеток препятствует соединению миозина с актином, снижает сократимость гладкой мускулатуры и устраняет ее спазмы. Теофиллин, снижая содержание  $Ca^{++}$  в цитозоле тучных клеток и базофилов, тормозит освобождение из них гистамина.

**Побочные эффекты:** у теофиллина очень небольшая терапевтическая широта действия, к тому же существуют индивидуальные различия в чувствительности к нему. Поэтому полагается индивидуально подбирать дозу препарата, определяя его уровень в крови или внимательно контролируя появление нежелательных эффектов, возникающих при передозировке.


Теофиллин повышает секрецию кислого желудочного сока, что на фоне расслабления им нижнего сфинктера пищевода, представляет опасность для грудных детей, у которых в положении лежа может произойти пассивное затекание (регургитация) кислого желудочного сока в пищевод и вызвать рефлекторную остановку дыхания.

При повышении концентрации теофиллина в крови может произойти учащение сокращений сердца, что является следствием устранения им тормозящего влияния аденозина на Р-клетки синусового узла, АВ узел и на пресинаптические окончания адренергических волокон, следствием чего является увеличение освобождения катехоламинов. Появление тахикардии свидетельствует о необходимости снизить дозу теофиллина и/или увеличить промежутки времени между его приемами. При более выраженной интоксикации появляется тошнота, рвота (результат освобождения дофамина в триггерной зоне продолговатого мозга), геморрагии (результат угнетения агрегации тромбоцитов), в рвотных массах может быть кровь, диарея (результат устранения тормозящего влияния аденозина на перистальтику), нередко с кровью. В тяжелых случаях могут развиваться судороги (результат устранения тормозящего влияния аденозина на мозг) и смерть.

При лечении больных бронхиальной астмой и другими бронхоспазмами аллергической природы, помимо истинных бронхолитиков, широко применяют *противовоспалительные и противоаллергические средства*. К таким препаратам относятся *глюкокортикоиды*. Показано, что они стабилизируют мембраны тучных клеток и их гранул, сенсibiliзируют  $\beta_2$ -адренорецепторы и оказывают некоторое прямое бронхолитическое действие. Важное (если не основное) значение имеет наличие у глюкокортикоидов выраженной противовоспалительной и иммунодепрессивной активности, что весьма благоприятно сказывается на течении бронхиальной астмы.

Глюкокортикоиды применяют в виде аэрозолей (беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид) и внутрь для системного действия (дексаметазон, триамцинолон др.). Последние два препарата можно использовать и ингаляционно. При необходимости внутривенно вводят гидрокортизон. При применении аэрозолей глюкокортикоидов возможны развитие кандидамикоза ротовой полости и глотки, кашель.

Большой интерес представляет также синтетический противоаллергический препарат кромолин-натрий (динатрия хромогликат, интал, кропоз). Согласно одной из гипотез, принцип его действия заключается в том, что он блокирует вход в тучные клетки ионов кальция и стабилизирует мембрану тучных клеток и их гранул. Все это в целом должно препятствовать процессу дегрануляции тучных клеток и высвобождению из них спазмогенных веществ (гистамина, МРС-А и др.). В результате он ограничивает освобождение медиаторов, но не

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

устраняет спазм гладкой мускулатуры.

Кромолин-натрий применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы. Вводят его ингаляционно.

Сходным с кромолин-натрием препаратом является недокромил. К противоаллергическим препаратам относится также кетотифен (задитен). *Кетотифен* тоже препятствует поступлению Са в тучные клетки и этим ограничивает освобождение гистамина, ЛТ, ФАТ, катионных белков из эозинофилов, повышает число Т-супрессоров в крови, активность  $\beta_3$ -адренорецепторов, устраняя тахифилаксию по отношению к катехоламинам. Кроме того, он подавляет реакцию на уже освободившийся гистамин и, что особенно важно, на ФАТ, который освобождается во время замедленной анафилактической реакции

Применяют его для предупреждения приступов бронхиальной астмы, а также при сенной лихорадке, рините и других аллергических реакциях немедленного типа.

Из побочных эффектов отмечается седативное действие, иногда тромбоцитопения.

Принимают препарат внутрь 2 раза в день. Действие развивается медленно; максимальный эффект отмечается через 3—4 нед.

В лечении бронхиальной астмы важные позиции заняли препараты, влияющие на лейкотриеновую систему. Как известно, лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии ряда ферментов. Одним из ключевых ферментов этого пути является 5-липоксигеназа. Имеются *избирательные ингибиторы 5-липоксигеназы*, например зилеутон. На циклооксигеназу этот препарат не влияет. Поэтому все эффекты зилеутона связаны с угнетением биосинтеза лейкотриенов, которое проявляется противовоспалительным эффектом, а также расширением бронхов.

Вводят препарат внутрь. Всасывается он быстро. Жирная пища улучшает абсорбцию зилеутона. В основном применяется при бронхиальной астме. Может быть использован при ревматоидном артрите, язвенном колите.

Из **побочных эффектов** отмечают лихорадка, миалгия, утомляемость, головная боль, головокружение, диспепсия и др.


Вторая группа препаратов включает *блокаторы лейкотриеновых рецепторов*. Одним из них является зафирлукаст, который избирательно, эффективно и длительно блокирует лейкотриеновые рецепторы (LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>). При этом возникает выраженное противовоспалительное действие. При бронхиальной астме это проявляется уменьшением проницаемости сосудов, снижением отека слизистой оболочки бронхов, подавлением секреции густой, вязкой мокроты. Одновременно отмечается расширение бронхиол (блок LTD<sub>4</sub>-рецепторов).

Препарат вводят внутрь (эффективен и при ингаляции). Максимальная концентрация определяется через 3 ч. Принимать зафирлукаст следует натощак, так как при наличии в кишечнике пищевых масс всасывание препарата уменьшается примерно на 40%.

Клинический эффект развивается медленно (около 1 сут). Поэтому используется зафирлукаст для профилактики и при длительном лечении бронхиальной астмы. Для купирования бронхиальной астмы препарат непригоден. Он может быть использован в качестве дополнения к быстродействующим антиастматическим препаратам ( $\beta$ -адреномиметикам, глюкокортикоидам). Зафирлукаст может быть назначен при аллергическом рините.

Возможные побочные эффекты: головная боль, гастрит, фарингит, гастрит, миалгия, артралгия и др.

К блокаторам лейкотриеновых рецепторов относится также *монтелукаст* (сингулер). Он является избирательным антагонистом лейкотриена D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>). От

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

зафирлукаста отличается также тем, что не ингибирует микросомальные ферменты печени и поэтому не влияет на продолжительность действия других веществ.

Вводится внутрь, всасывается быстро.

Применяется для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Переносится препарат хорошо. Из нежелательных эффектов возможны головная боль, диспепсические явления, головокружение, кожные высыпания и др.

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ**

Основными причинами отека легких являются острая левожелудочковая недостаточность и токсическое действие на легочную ткань. После проведения мероприятий по устранению этих причин больным назначают пеногасители. К ним относятся антифомсилан (кремнеорганический полимер) и этанол. Оба препарата наливают в банку Боброва, содержащую теплую (24-25° С) воду (высота ее столба не должна быть менее 15 см), через которую пропускают газовую смесь с дополнительным содержанием кислорода (для его увлажнения). Оба препарата понижают поверхностное натяжение жидкостей, прекращая образование пены. Это имеет очень большое значение, так как отекающей жидкости в легких может быть и немного, но образовавшаяся пена заполняет все дыхательные пути, нарушая прохождение воздуха и газообмен. Эффект антифомсилана возникает через 3-4 мин, а этанола - через 20-30 мин. При отеке легких, возникшем из-за сердечной недостаточности, кроме того, вводят внутривенно: фуросемид, строфантин струйно медленно, ганглиоблокаторы и (или) нитроглицерин. При токсическом отеке легких с нормально функционирующим сердцем вместо фуросемида назначают маннит - струйно.

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ**

Сурфактант покрывает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол и обеспечивает их стабильность во время дыхания, улучшает скольжение бронхиального секрета по эпителию и облегчает его удаление. Недостаточность образования сурфактанта наблюдается при многих заболеваниях и прежде всего при расстройстве дыхания у новорожденных. Для профилактики дистресс-синдрома, увеличения дыхательного объема и улучшения функции дыхания у новорожденных применяют легочный сурфактант, который стабилизирует стенки альвеол и предотвращает их слипание. В просвете бронхов он способствует отлипанию мокроты, ее мукоциллярному клиренсу.


Сурфактант - поверхностно-активное вещество, состоящее преимущественно из фосфолипидов. Основную массу в нем составляет фосфатидилхолин (60-70%), но очень важную роль играет фосфатидил глицерин, хотя его содержание в сурфактанте и невелико (всего 5-10%). Именно эти компоненты фосфолипидов и ответственны за снижение поверхностного натяжения в альвеолах. Напомним, что во время гипоксии в тканях возрастает образование аденозина, увеличивающего ресинтез S-аденозилгомоцистеина, который тормозит процесс трансметилирования и, в частности, образование фосфатидилхолина (из фосфатидилэтанолamina).

Сурфактант синтезирует альвеолоциты II типа, начиная с 20-24 нед внутриутробной жизни, вначале, естественно, в очень небольших количествах. До 30-32 нед образование основного его компонента происходит путем трансметилирования фосфатидилэтанолamina и превращения его в фосфатидилхолин. Этот процесс очень чувствителен к гипоксии, ацидозу и гипотермии, так как любое из этих состояний увеличивает образование аденозина.

После 30-32 нед синтез фосфатидилхолина происходит другим путем, менее чувствительным к гипоксии и к другим патологическим состояниям.

### **ПРЕПАРАТЫ СУРФАКТАНТА**

Препараты сурфактанта получены из легких крупного рогатого скота, телят, свиней, из стерильной человеческой амниотической жидкости (взятой во время операции кесарева

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

сечения). Препараты из амниотической жидкости особенно ценны, так как они содержат сурфактантный протеин А и поэтому характеризуются высокой эффективностью.

Препараты сурфактанта инсталируют в дыхательные пути недоношенного ребенка с низкой массой тела немедленно после рождения, иногда еще до завершения родов, до первого вдоха ребенка (т.е. после прорезывания головки). Введение сурфактанта уменьшает частоту и тяжесть СДР у таких детей, снижает опасность развития осложнений этой патологии.

### **СТИМУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА СУРФАКТАНТА**

Глюкокортикоиды взаимодействуют со специальными рецепторами альвеолоцитов II типа и стимулируют в них синтез сурфактанта. В развитии этого эффекта есть латентный период, длящийся 1-2 сут. Поэтому глюкокортикоиды (предпочтительно дексаметазон или бетаметазон) вводят матери, останавливая на 1-2 сут преждевременно начавшиеся роды вливанием  $\beta$ -адреномиметиков (салбутамол, партусистен и др.), которые и сами способствуют синтезу сурфактанта. Назначением этих средств удается снизить частоту и тяжесть СДР у недоношенных с незрелыми легкими.

Этимизол и эуфиллин - антагонисты аденозина, устраняют или уменьшают активированный им ресинтез S-аденозилгомоцистеина и этим способствуют восстановлению процесса трансметилирования фосфатидил этанол амина в фосфатидилхолин (основной компонент сурфактанта). Этимизол к тому же увеличивает синтез АКТГ и через него синтез глюкокортикоидов.

Этимизол можно назначать матери с профилактической целью в течение 6-7 дней (внутри или внутривенно), но иногда бывает достаточно и одной внутривенной инфузии уже в период начавшихся родов. С лечебной целью его вводят для поддерживающей терапии новорожденному, получавшему глюкокортикоиды пренатально (через материнский организм).

Эуфиллин, введенный за 24 ч до родов, стимулирует синтез сурфактанта. Помимо устранения эффекта аденозина, возможно имеет значение его способность увеличивать синтез или освобождение тироксина, улучшать фетоплацентарный кровоток, предупреждая этим гипоксию плода, т.е. одну из причин СДР. Очень важно, что он не угнетает иммунные свойства организма (как глюкокортикоиды) и вызывает меньше осложнений.


Тироксин и трийодтиронин назначают на основании наблюдений, свидетельствующих о нередко обнаруживаемой недостаточности этих гормонов у недоношенных детей с СДР и о способности этих гормонов активировать синтез сурфактанта.

Инозитол - шестиатомный спирт, входящий в состав фосфолипидов сурфактанта в виде фосфатидилинозитола. Он интенсивно синтезируется в тканях плода, и у новорожденного его концентрация в плазме крови в 2-100 раз выше, чем у взрослых. Это отчасти является следствием его медленного метаболизма и экскреции почками, результатом заглатывания его с амниотической жидкостью, а после рождения - поступлением с молоком матери.

При СДР в плазме крови детей обнаружен низкий уровень инозитола, что совпадает с низким содержанием в околоплодной жидкости лецитина и отсутствием в ней фосфатидилглицерина. Назначение таким детям инозитола уменьшает опасность развития СДР. Особенно важно его введение детям с развившейся из-за СДР бронхолегочной дисплазией, так как перевод их на искусственную вентиляцию легких лишает возможности кормления грудным молоком матери.

Бензиламин - амброксол и бромгексин - в основном используют в качестве отхаркивающих и противокашлевых средств, но у них значительно больший спектр действия. Они увеличивают секрецию сурфактанта, активируют мукоцилиарный клиренс, повышают образование мокроты, снижают ее вязкость, что способствует ее удалению из просвета бронхов.

В основном их назначают при угрозе преждевременных родов женщинам, которым противопоказаны глюкокортикоиды (при сахарном диабете, повышенном артериальном давлении и пр.).

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

## ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Раньше в качестве противокашлевых средств применялись наркотические анальгетики, угнетающие кашлевой центр.

В настоящее время они заменены препаратами, более избирательным действием на кашлевой центр (глауцин), другие действуют преимущественно на периферические звенья кашлевого рефлекса; они угнетают чувствительные рецепторы и рецепторы напряжения слизистой оболочки дыхательных путей и частично действуют на ЦНС (бронхолитин, либексин, битиодин).

### Занятие 21

## МОЧЕГОННЫЕ, ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИОМЕТРИЙ.

**Цель занятия:** Изучить возможности фармакологической коррекции водно-солевого баланса, фармакологические свойства маточных средств, а также возможность управления уровнем обменных процессов и регуляции тонуса и сократительной активности миометрия. Изучить фармакодинамику и фармакокинетику диуретических, противовоспалительных средств и средств, влияющих на миометрий.


### Вопросы:

1. Процесс мочеобразования в почках (фильтрация, реабсорбция и секреция), его нейрогуморальная регуляция.
2. Классификация мочегонных средств по химической структуре и локализации действия.
3. Механизм мочегонного действия, показания к применению различных групп диуретиков.
4. Сравнительная оценка мочегонных средств, оказывающих угнетающее действие на эпителий почечных канальцев (эффективность, скорость развития и продолжительность эффекта, влияние на ионный баланс).
5. Лекарственные средства растительного происхождения, обладающие мочегонным эффектом.
6. Механизм действия противовоспалительных средств, применяемых при хроническом течении подагры. Фармакологические и побочные эффекты, показания и противопоказания к их применению.
7. Средства, применяемые при острых приступах подагры.
8. Классификация средств, влияющих на миометрий.
9. Лекарственные средства, используемые для усиления родовой деятельности. Влияние окситоцина и простагландинов на миометрий. Особенности их применения.
10. Фармакодинамика средств, понижающих сократительную активность матки.
11. Фармакологические свойства алкалоидов спорыньи. Механизм их кровоостанавливающего действия при маточных кровотечениях.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Аллопуринол	Колхицин	Спиринолактон (верошпирон)
Гипотиазид (дихлотиазид)	Маннит	Триамтерен (птерофен)
Диакارب	Окситоцин	Фуросемид (лазикс)
Динопрост	Отвар из листьев толокнянки (медвежье ушко)	Эргометрина малеат
Индометацин	Партусистен	Этамид
Индопамид (арифон)	Питуитрин	
Клопамид (бринальдикс)	Пробенецид	



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 14, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) мочегонное средство с выраженным гипотензивным действием; 2) калийсберегающее диуретическое средство; 3) мочегонное средство при отеке легких; 4) мочегонное средство - антагонист альдостерона; 5) салуретическое средство; 6) мочегонное средство растительного происхождения; 7) для лечения хронической сердечной недостаточности; 8) при побочных явлениях, связанных с применением салуретиков; 9) для купирования гипертонического криза; 10) мочегонное средство для ослабления токсических эффектов сердечных гликозидов; 11) мочегонное средство при остром отравлении снотворными средствами; 12) для лечения острой сердечной недостаточности; 13) средство при отеке головного мозга; 14) для стимуляции родовой деятельности; 15) при маточном кровотечении; 16) для прерывания беременности; 17) средство, повышающее сократительную активность матки; 18) для предупреждения преждевременных родов.

Таблица 14

Список препаратов для выписывания рецептов

Препараты	Лекарственная форма
Дихлотиазид (гидрохлортиазид) (Dichlothiazidum)	Таблетки по 0,025 (0,1) г
Фуросемид (лазикс) (Furosemidum)	Ампулы по 2 мл 1% р-ра, таблетки по 0,04 г
Спиронолактон (верошпирон) (Spironolactonum)	Таблетки по 0,025 г
Отвар листьев толокнянки (медвежье ушко) (Decoctum foliorum Uvae ursi)	Флаконы по 200 мл отвара (1:20)
Окситоцин (Охытоцинум)	Ампулы по 1 и 2 мл
Динопрост (Dinoprostum)	Ампулы по 1 мл 0,5% р-ра
Партусистен (Фенотерол) (Partusisten)	Ампулы по 10 мл и 0,005% р-ра, таблетки и свечи по 0,005 г

Диуретики – лекарственные средства, специфически действующие на почки и увеличивающие выведение из организма мочи. Действие большинства диуретиков связано с их способностью угнетать процесс реабсорбции электролитов в почечных канальцах. Увеличение экскреции электролитов сопровождается повышением экскреции соответствующего количества воды. Диуретики используют для уменьшения отеков при застойной сердечной недостаточности, болезнях почек, циррозе печени и других заболеваниях. Некоторые диуретики используют для лечения артериальной гипертензии.

#### Классификация:

I. Диуретики, повышающие образование первичной мочи (кофеин, эуфиллин (аминофиллин))

II. Диуретики, повышающие осмотическое давление в просвете почечных канальцев (маннит, мочевины)


III. Диуретики, влияющие на процесс пассивного переноса натрия через апикальную мембрану

1) ингибиторы карбоангидразы (диакарб (диамокс, ацетазоламид));

2) калийсберегающие диуретики

а) антагонисты альдостерона (спиронолактон (верошпирон, альдактон))

б) амилорид, птерофен (триамтерен)

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

#### IV. Диуретики, блокирующие реабсорбцию натрия преимущественно через базальную мембрану

- 1) **тиазидные производные** (гипотиазид (дихлотиазид), бендрофлуазид, метозалон)
- 2) **петлевые диуретики** (фуросемид (лазикс, фурантил), этакриновая кислота (урегит)).

#### V. Лекарственные растения (череда, укроп, толокнянка, можжевельник, петрушка, брусника, береза, арбуз).

##### I. Диуретики, повышающие образование первичной мочи (кофеин, ксантин)

Слабые диуретики, так как, влияя на клубочковую фильтрацию, повышают объем первичной мочи, которая вновь подвергается реабсорбции. Стимулируют работу сердца, расширяют сосуды, вмешиваются в процессы транспорта натрия через базальную и в некоторой степени через апикальную мембрану.

##### II. Диуретики, повышающие осмотическое давление в просвете почечных канальцев (маннит, мочевины)

Повышают осмотическое давление в плазме; понижается реабсорбция воды. Снижают активность антидиуретического гормона и альдостерона. Выделяется большое количество свободной воды и натрия, не влияют на выведение калия. Оказывают дегидратирующее действие, так как повышение осмотического давления крови под их влиянием приводит к оттоку воды из тканей в кровь и к дальнейшему выведению ее через почки.

**Применяются** при отеке мозга, оперативных вмешательствах, острых отравлениях для форсированного диуреза, нарушении выделительной функции почек.

**Противопоказаны** при сердечной недостаточности.

##### III. Диуретики, влияющие на процесс пассивного переноса натрия через апикальную мембрану

##### 1) ингибиторы карбоангидразы (диакарб)

Механизм действия связан с угнетением фермента карбоангидразы, уменьшению образования в почках угольной кислоты и ослаблению реабсорбции гидрокарбоната эпителием канальцев и нарушением в связи с этим образования ионов водорода в клетках эпителия канальцев, нарушается обмен натрия на водород. Натрий задерживается в просвете канальца и достигается диуретический эффект. Действие наступает через 2-3 часа.

**Применение:** отеки сердечного происхождения, глаукома, эпилепсия, повышение внутричерепного давления.

**Побочные эффекты:** привыкание, ацидоз (из-за выделения с мочой гидрокарбонатов), гипокалиемия.

2) **калийсберегающие диуретики** сохраняют запасы калия, корректируют гипокалиемию.

##### а) антагонисты альдостерона (спиронолактон (верошпирон))

Блокируют альдостероновые рецепторы, препятствуют действию альдостерона. Альдостерон усиливает в ядре синтез пермеаз, участвующих в переносе натрия через апикальную мембрану.


Верошпирон, являясь антагонистом альдостерона, блокирует синтез пермеаз, реабсорбция натрия нарушается, натрий не обменивается на калий. Натрий выделяется, а калий задерживается в организме.

Эффект развивается через 5-6 часов, достигая максимума на второй день.

б) амилорид, птерофен блокируют натриевые каналы апикальной мембраны, нарушают обмен натрия на калий. Эффект наблюдается через 2-4 часа.

Можно применять вместе с сердечными гликозидами.

Комбинированные препараты - триампур (триамтерен с дихлотиазидом), модуретик (амилорид с дихлотиазидом) – вызывают хороший мочегонный эффект без возникновения гипокалиемии.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

**Побочное действие:** вызывают гиперкалиемию, особенно если их применять вместе с ингибиторами АПФ.

*IV. Диуретики, блокирующие реабсорбцию натрия преимущественно через базальную мембрану*

1) **тиазидные производные** (гипотиазид, циклометиазид)

Угнетая энергетический обмен, нарушают активный транспорт натрия через базальную мембрану и реабсорбцию хлора через апикальную мембрану. Эффект возникает через 1,5-2 часа.

**Применение:** гипертоническая болезнь, несахарный диабет, легкие формы сердечной недостаточности.

**Побочные эффекты:** гипокалиемия, диспепсические расстройства, алкалоз, обострение подагры из-за увеличения содержания мочевой кислоты (гиперурикемии), повышение содержания холестерина.

Противопоказаны больным инсулиннезависимым сахарным диабетом (II типа) так как повышают толерантность к глюкозе.

2) **петлевые диуретики** (фуросемид (лазикс), этакриновая кислота).

Самые сильные мочегонные, эффект наступает через 20 мин - 2 часа.

**Механизм действия:** угнетают реабсорбцию натрия через базальную мембрану, реабсорбцию хлора через апикальную мембрану. Точка приложения: восходящая часть петли Генле.

**Применяются** при различных отеках, интоксикациях, отравлениях, гипертоническом кризе.

**Побочные эффекты:** гипокалиемия, алкалоз, гиперурикемии, гипергликемия, гипوماгнемия, обратимое ухудшение слуха.

*V. Лекарственные растения* (череда, укроп, толокнянка, можжевельник, петрушка, брусника, береза, арбуз).

Механизм действия разнообразен и зависит от действующих веществ, входящих в состав растения.

**Побочные эффекты:** гипокалиемия, метаболический алкалоз, ацидоз, обезвоживание, слабость, диспепсические расстройства.

### ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К числу средств, применяемых при подагре относятся препараты, уменьшающие содержание мочевой кислоты в крови, а также противовоспалительные средства.

Уменьшить содержание мочевой кислоты можно двумя путями:


- 1) повышением выведения мочевой кислоты из организма;
- 2) угнетением образования мочевой кислоты.

К препаратам, способствующим выведению мочевой кислоты (урикозурическим) относятся: антуран (сульфинпиразон), сходен по структуре с бутадиионом; этамид; пробенецид; бензбромарон.

Их применяют для профилактики приступов подагры.

Антуран – в больших дозах угнетает реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах, что повышает ее выведение с мочой. В малых дозах снижает ее секрецию в проксимальных канальцах, задерживая ее в организме. Уменьшает также выведение (секрецию) почками бензилпенициллина. Снижает агрегацию тромбоцитов. Продолжительность действия 10 часов. В сравнении с бутадиионом лучше переносится.

**Побочные эффекты.** Наиболее характерно раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ (препарат назначается с пищей) возможны аллергические реакции, образование камней в мочевыводящих путях, редко угнетение кроветворения. Аналогичным действием обладают пробенецид и этамид.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

Пробенецид является производным бензойной кислоты. Действует продолжительно, снижение концентрации в плазме на 50% происходит через 8-10 ч. Побочные эффекты аналогичны антурану. Переносится хорошо. После применения препарата в течение нескольких месяцев уровень мочевой кислоты в сыворотке может достигнуть исходного уровня из-за выраженной мобилизации ее из подагрических отложений.

Основной проблемой при применении является то, что он ингибирует почечную секрецию пенициллина, индометацина, дапсона, нарушает метаболизм гепарина, в связи с чем дозу (гепарина) следует уменьшать.

Ни пробенецид, ни сульфинпиразон не эффективны при почечной недостаточности. Их применяют при острых атаках подагры или вскоре после приступа, так как при этом симптоматика может даже усилиться.

К другим урикозурическим средствам относятся производные бензофурана - бензодиажарон и бензбромарон. Это мощные урикозурические средства, эффективные даже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 25-50% от нормы. Они угнетают реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах, и ингибируют синтез пуриновых оснований, и уменьшают всасывание мочевой кислоты в кишечнике. Переносится хорошо. У части пациентов вызывает диарею и зудящую сыпь.

Иногда используется уродан, считают, что компоненты этого сложного порошка (соли пиперазина и лития) образуют с мочевой кислотой легкорастворимые соединения, что способствует выведению мочевой кислоты.

К средствам, угнетающим синтез мочевой кислоты относится аллопуринол (милурит). Быстро экскретируется почками и поэтому риск ее кристаллизации в почках ниже.

Это обеспечивает их преимущество перед урикозурическими средствами. Побочные явления: иногда появляется тошнота, рвота, диарея, лейкопения и поражение печени. Эти реакции, как правило, обратимы. Гемосидероз является редким, но опасным осложнением при лечении аллопуринолом.


При острых приступах подагры применяются НПВП, глюкокортикоиды и колхицин. Лечение подагры осуществляется комбинированным применением препаратов с разным механизмом действия.

## Занятие 22 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

**Цель занятия:** Изучить возможности фармакологической коррекции функций органов пищеварения. Изучить фармакодинамику и фармакокинетику средств, влияющих на процессы пищеварения.

### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Средства, влияющие на аппетит. Фармакодинамика, побочные эффекты, показания и противопоказания для применения стимуляторов аппетита и анорексигенных веществ.
2. Классификация средств, применяемых при нарушении функции желез желудка. Применение средств, стимулирующих секрецию желез желудка, с диагностической целью. Средства заместительной терапии при недостаточности желез желудка.
3. Принципы действия веществ, понижающих секреторную функцию желез желудка (блокаторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов, М-холиноблокаторы).
4. Сравнительная характеристика антацидных препаратов. Показания к их применению, побочные эффекты.
5. Принципы действия гастропротекторов. Их применение при язвенной болезни желудка.
6. Механизм действия рвотных средств. Их применение.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

7. Принципы действия противорвотных средств. Показания к применению отдельных препаратов. Средства для предупреждения рвоты при химиотерапии опухолей (ондансетрон).
8. Классификация, механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению средств, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта: угнетающие и усиливающие ее. Слабительные средства.
9. Фармакодинамика и фармакокинетика желчегонных средств.
10. Принцип действия холелитолитических средств. Препараты. Показания к применению.
11. Принцип действия, фармакодинамика показания к применению гепатопротекторов.
12. Фармакодинамика и фармакокинетика средств, применяемых при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы.
13. Сравнительная оценка механизмов и локализации действия веществ, угнетающих моторику желудочно-кишечного тракта. Их применение, побочные эффекты.
14. Различия в механизме и локализации действия веществ, усиливающих моторику желудочно-кишечного тракта (холиномиметики, антихолинэстеразные средства, прокинетики). Их применение.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Адеметионин (гептрал)  
Апоморфина гидрохлорид  
Бисакодил  
Дезопимон  
Кислота хлористоводородная разведенная  
Мазиндол  
Метоклопрамид  
Мизопростол  
Настойка полыни  
Оксафенамид  
Омепразол  
Ондансетрон  
Орлистат  
Пентагастрин  
Ранитидин  
Сукралфат  
Урсодезоксихолиевая кислота  
Эссенциале

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 15, выписать рецепты на следующие лекарственные средства 1) антацидное средство для лечения гастрита с гиперхлоргидрией; 2) антиферментный препарат для лечения острого панкреатита; 3) ферментный препарат при хроническом панкреатите; 4) ферментный препарат с целью заместительной терапии; 5) ингибирующее протеолиз; 6) блокатор гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, 7) средство, понижающее секрецию желез желудка; 8) средство заместительной терапии при нарушении экскреторной функции поджелудочной железы; 9) противоязвенное средство, угнетающее функцию протонного насоса, 10) гастропротекторное средство; 11) при постоянных запорах; 12) слабительное средство при остром отравлении снотворными средствами; 13) слабительное средство, не нарушающее процесс пищеварения; 14) солевое слабительное; 15) желчегонное средство; 16) слабительное средство, действующее преимущественно на толстый кишечник; 17) слабительное средство, возбуждающее механорецепторы кишечника; 18) средство при диарее; 19) средство, усиливающее моторику желудка; 20) противорвотное средство; 21) гепатопротекторное средство.

## Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Пирензепин (Pirenzepinum)	Таблетки по 0,025 (0,05)г
Фамотидин (Famotidine)	Ампулы, содержащие 0,02 г порошка, таблетки по 0,02 и 0,04 г
Омепразол (Omeprazolom,-e)	Капсулы по 0,02
«Фестал» («Festal»)	Драже
Сукралфат (Вентер) (Sucralfate)	Таблетки по 0,5 г
Контрикал (трасилол) (Contrycal)	Флаконы, содержащие 30 000 и 50 000 ЕД порошка
«Алмагель» («Almagel»)	Флаконы по 170 мл суспензии
Бисакодил (Bisacodyl)	Таблетки по 0,005 г
Магния сульфат (Magnesii sulfas)	Порошок 25 г
Метоклопрамид (Metoclopramidum,-e)	Таблетки по 0,01 г, ампулы по 2 мл 0,5% р-ра
Лоперамид (Имодиум) (Imodium)	Капсулы по 0,002 г
«Аллохол» («Allocholum»)	Таблетки, покрытые оболочкой
«Легалон-70»(Карсил)(«Legalon-70»)	Драже

*Средства, усиливающие секрецию, средства заместительной терапии.*

С диагностической целью назначают гастрин, гистамин, экстрактивные вещества. Всасываясь в кровь, гастрин поступает к железам фундальной части желудка, усиливая их секрецию. Гастрин, как и гистамин, усиливает выделение HCl и пепсиногена. Гастрин увеличивает выработку внутреннего фактора Кастла, стимулирует также секрецию поджелудочной железы и желчеобразование. В медицинской практике используется синтетический аналог, получивший название пентагастрин.

Гистамин стимулирует H<sub>2</sub> гистаминовые растворы желудка, значительно повышает количество желудочного сока и его кислотность.

В сочетании с гистамином вводят один из антигистаминных препаратов, также гистамин повышает АД, повышает проницаемость капилляров, тонизирует мышцы бронхов, кишечника.

**ЛЕЧЕБНЫЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА.**

Предлагаются при сниженной, но сохранённой секреторной функции желудка.

1) Лимонтар – активирует биоэнергетические окислительно-восстановительные процессы в слизистой оболочке желудка. Окисление янтарной и лимонной кислот способствует быстрому накоплению в париетальных клетках макроэргических соединений, участвующих в образовании HCl.

1) Гистаглобулин – препарат содержит NaCl (0,9%), гистамин и гамма-глобулин. Уменьшает воспаление слизистой оболочки желудка, стимулирует функцию желез, продукцию пепсина и соляной кислоты.

2) Прозерпин – антихолинэстеразное средство.

3) Этимизол – стимулирует глюкокортикоидную функцию надпочечников, увеличивает содержание АТФ в слизистой оболочке желудка и, как следствие, усиливается секреторная функция желудка. Принимают препарат по 0,1 х 3 раза в день за 1 час до еды 2 – 5 недель.

4) Стимуляторы реакций аэробного гликолиза – увеличивают энергетический потенциал секреторных клеток желудка – кокарбоксылаза, липоевая кислота (липамид). Принимают по 25 мл х 3

раза в день после еды 3 – 4 недели.

5) Цитохром С – продукт, получаемый путём экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота и свиней. Препарат улучшает обменные процессы в слизистой оболочке желудка и повышает функциональную активность её желёз.

6) Сбалансированные поливитаминные комплексы – ундевит, декамевит, пангексавит, олиговит, дуовит, ревит и др. Значительно улучшают течение обменных процессов в слизистой оболочке желудка и способствуют повышению функциональной активности её желёз. Принимают эти препараты до 1 – 2 месяцев.

7) Препараты Са - ионы Са<sup>2+</sup> активируют высвобождение АХ и гастрина, повышают уровень ЦАМФ в обкладочных клетках, усиливают секрецию соляной кислоты.

#### СРЕДСТВА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Заместительная терапия применяется больным хроническим гастритом, аутоиммунным гастритом с секреторной недостаточностью, когда стимулирующая терапия неэффективна.

1) Сок желудочный (содержит ферменты желудочного сока и HCl);

2) Пепсидин – раствор в HCl продуктов энзимного гидролиза слизистой оболочки свиней;

3) Пепсин;

4) Ацидин – пепсин;

5) Абомин;

6) панзинорм - содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота, экстракт желчи, панкреатин, аминокислоты;

7) HCl 3% разведения. Применяют по 1 столовой ложке, растворенной в 1/2 стакана воды во время еды 3 раза в день.

#### СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Секрецию поджелудочной железы стимулируют гормоны кишечника секретин (пептид, состоящий из остатков 27 аминокислот) и в меньшей степени холецистокинин. Секретин (и холецистокинин) получают из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки свиней и синтетическим путем. Применяют с диагностической целью. Вводят внутривенно.

При недостаточности функции поджелудочной железы для заместительной терапии можно воспользоваться панкреатином (представляет собой порошок из высушенных поджелудочных желез убойного скота). Является ферментным препаратом, содержащим преимущественно трипсин и амилазу. Назначают его перед едой внутрь (препарат целесообразно запивать щелочной водой – боржоми и т.д.).

При некоторых состояниях используют средства, угнетающие секреции поджелудочной железы, например, при остром панкреатите.

#### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит контролируется центром голода (в латеральном ядре гипоталамуса) и центром насыщения (вентро-медиальные ядра гипотоаламуса). Аппетит зависит от функционального состояния лимбической системы и коры головного мозга (особенно лобных долей).

Основное значение в регуляции аппетита имеют норадренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая системы.

#### Классификация

I. Средства, стимулирующие аппетит:

– горечи (настойка полыни);

– инсулин;

– психотропные средства (аминазин, амитриптилин, лития карбонат);

– нейротропные гипотензивные средства (клофелин);

– анаболические стероиды.

II. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства) для лечения алиментарного ожирения

– средства, влияющие на катехоламинергическую систему (стимулирует ЦНС)

1) производные фенилалкиламина (фепранон, дезопимон);

2) производные изоиндола (мазиндол)

– средства, влияющие на серотонинергическую систему (угнетающие ЦНС)

производные фенилалкинамина (фенфлуран)

Горечи – возбуждают рецепторы слизистой оболочки полости рта и рефлекторно повышают возбудимость центра голода. При последующем приеме пищи усиливается I (сложнорефлекторная) фаза секреции желудка. Сами горечи не повышают отделение желудочного сока.

Инсулин – вызывает чувство голода в связи с понижением содержания в крови глюкозы. Механизм анорексигенного действия фепранона и дезопимона заключается в том, что они усиливают высвобождение из нервных окончаний норадреналина и дофамина и угнетают их обратный захват. Они стимулируют центр насыщения, что приводит к угнетению центра голода.

В меньшей степени эти препараты стимулируют ЦНС. При их применении возможны побочные эффекты со стороны ССС (тахикардия, увеличение АД, аритмия) и ЦНС (беспокойство, нарушение сна). Характерно развитие привыкания и лекарственной зависимости. Во избежание нарушения сна эти препараты применяют только в первой половине дня.

Противопоказаны при АГ, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушении мозгового кровообращения, глаукоме, тиреотоксикозе, нервных заболеваниях, сопровождающихся судорогами и повышенной возбудимостью ЦНС.

Мазилдон усиливает высвобождения норадреналина и дофамина, блокируя их нейрональный захват. Эффективно подавляет всасывание триглицеридов в желудке, угнетает их синтез, уменьшает уровень ХС. Положительно влияет на толерантность к глюкозе.

Возможность развития лекарственной зависимости невелика. Препарат применяют после еды.

Фенфлуранин – обладает седативным эффектом и не повышает АД. Механизм действия: вызывает высвобождение серотонина, подавляет обратный нейрональный захват, повышает обмен его в тканях мозга. Как следствие, содержание серотонина в головном мозге снижается. Иногда возникает лекарственная зависимость. В больших дозах может вызвать развитие эйфории.

#### ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота имеет разное происхождение, она может быть обусловлена общим токсикозом, лучевой терапией, перевозбуждением лабиринтного аппарата (например, при морской и воздушной болезни).

В связи с этим применяются разнообразные препараты:

1. Блокаторы М-холинорецепторов (скопаламина гидробромид (входит в состав таблеток «Аэрон», который применяют у лиц с повышенной возбудимостью вестибулярного аппарата).

2. Антигистаминные препараты (дипразин, димедрол, которые обладают седативным и холиноблокирующим эффектами).

Эти 2 группы препаратов блокируют М-холинорецепторы и H<sub>1</sub> гистаминовые рецепторы в рвотном центре и периферических лабиринтных структурах. При применении этих препаратов возможно развитие сухости во рту, нарушение аккомодации, сонливость.


3. Производное бензамида (метоклопрамид, реглан) угнетает пусковую зону рвоты, блокируя D<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы. Кроме того, он является непрямым холиномиметиком, поэтому повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, устраняет желудочно-пищеводный рефлюкс, устраняет тошноту и рвоту. Препарат может вызвать экстрапирамидные расстройства (гиперкинетодистонические явления, чаще в мышцах шеи, головы, верхних конечностях) характерные для паркинсонизма. Для снятия этих явлений вводят парентерально кофеин. Возможно, так же, развитие головокружения, сонливости, редко гинекомастии, галактореи.

4. Аминазин – дофаминолитик, обладающий аденолитической и слабой м - холинолитической активностью.

Препарат обладает противорвотным, антипсихотическим и седативным действием, обладает широким спектром нежелательных эффектов – артериальная гипотензия, синдром паркинсонизма, судорожный синдром, фотосенсибилизацию, уменьшения количества гранулоцитов, гинекомастия. Внутривенное введение препарата осложняется тромбофлебитом. Применяют препарат для предупреждения и прекращения тошноты и рвоты при лучевой болезни, на фоне химиотерапии, при рвоте беременных, оперативных вмешательствах.

5. Меклозин (бонин) – обладает одновременно антигистаминным эффектом и антихолинергическим свойством, назначают за 1 час до путешествия (действие продолжается



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

до 24- часов).

6. Анестезин – местный анестетик, оказывающий противорвотный эффект посредством подавления чувствительности рецепторов корня языка и слизистой оболочки желудка, за счет снижения проницаемости мембран клеток для ионов Na, K, Ca.

7. Трописетрон (навобан) - селективный блокатор периферических и центральных (ствол мозга – область постrema) серотониновых рецепторов. Препарат блокирует рвотный рефлекс, вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами, стимулирующими выброс серотонина из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

### ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕЛЕЗ КИШЕЧНИКА, АНТИФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В основном эти препараты используются у больных с хроническими панкреатитами, энтероколитами, особенно при синдроме мальдигестии (синдроме нарушенного переваривания), синдроме мальабсорбции (синдроме нарушенного всасывания).

#### Классификация ферментативных препаратов

1. Поликомпонентные препараты: панкреатин, ораза, креон, мезим-форте, панцитрат.
2. Комбинированные препараты: фестал, дигестал, энзистал, панзинорм, сомिलाза, панкреурмен, панкреофлат.

Существуют поликомпонентные препараты, содержащие только ферменты поджелудочной железы и комбинированные препараты.

Ферменты поджелудочной отличаются между собой активностью (которая измеряется в международных единицах-МЕ) и содержанием компонентов. К поликомпонентным ферментативным препаратам, содержащим только ферменты поджелудочной железы, относятся панкреатин, ораза, креон, мезим-форте, панцитрат.

Кроме того, существуют комбинированные ферментативные препараты, которые корректируют не только внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, но и сопутствующую секреторную недостаточность желез желудка, а также восполняют недостаток желчи.

Эти препараты содержат в своем составе ферменты гемицеллюлазу и целлюлазу, которые способствуют расщеплению гемицеллюлозы - основной составной части растительных оболочек, что также улучшает пищеварение, уменьшает брожение и образование газов в кишечнике.

Комбинированными препаратами являются панзинорм, фестал, энзистал, дигестал, панкреофлат, панкреурмен, сомिलाза.

Панзинорм - препарат из экстракта слизистой оболочки желудка, экстракта желчи, панкреатина аминокислот.


Фестал, энзистал, дигестал - содержат ферменты поджелудочной железы, экстракт желчи, гемицеллюлазу.

Панкреофлат - фермент, состоящий из панкреатина и диметикона (препарат нашел свое применение при сопутствующем синдроме избыточного газообразования в кишечнике).

Сомилаза - комбинированный препарат, в состав которого входят липолитический фермент солизим и L-амилаза.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ)

В терапии заболеваний поджелудочной железы, для угнетения активности ферментов поджелудочной железы (при острых панкреатитах), используются ингибиторы протеолитических ферментов. К ним относятся контрикал, гордокс, трасилол, апротинин.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

Дозируют эти препараты в единицах действия (ЕД) и вводят внутривенно капельно.

Эта группа препаратов блокирует переход трипсиногена в трипсин, который происходит при остром панкреатите в самой железе. В норме активация трипсиногена происходит в 12-перстной кишке под действием энтерокиназы. При остром панкреатите происходит «самопереваривание» поджелудочной с развитием сосудистых нарушений (гипотензией), которые связаны с гиперпродукцией брадикинина.

### АНТИДИАРЕЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В патогенезе диарейного синдрома участвуют четыре основных механизма:

- 1) кишечная гиперсекреция;
- 2) повышение осмотического давления в полости кишечника;
- 3) кишечная гиперэкссудация;
- 4) нарушение транзита кишечного содержимого.

#### Классификация

1. Средства, угнетающие активность парасимпатической нервной системы и адреномиметики (*платифиллин, экстракт белладонны, эфедрин*). Препараты этой группы тормозят моторную активность кишечника и уменьшают диарею.

2. Препараты, непосредственно действующие на моторику кишечника (*кодеин, реасек, лоперамид или имодиум*).

3. Средства, способствующие уплотнению каловых масс (кальция карбонат, препараты висмута).

4. Средства, способствующие выделению с калом желчных кислот (*алюминия гидроокись, полифепан, билигнин, холестирамин*).

5. Средства, оказывающие преимущественно антисекреторное действие (*НПВС - препараты, салазонпрепараты - месалазин, салофальк*).

Средства, угнетающие функцию парасимпатической нервной системы и адреномиметики тормозят моторную активность кишечника и уменьшают диарею.

Лоперамид или имодиум - синтетический агонист опиоидных рецепторов, повышает тонус кишечника и его сфинктеров, тормозит секрецию воды и электролитов; не вызывает экстрапирамидных расстройств.

Кальция карбонат –ионы кальция активируют фосфодиэстеразу, угнетают активность аденилатциклазы, тем самым, способствуют расщеплению циклического аденозинмонофосфата, что вызывает антисекреторное действие.

Препараты висмута обладают местным вяжущим и адсорбирующим действием.

Желчные кислоты значительно усиливают кишечную секрецию и вызывают диарею, поэтому в данном случае нашли свое применение препараты, способствующие выделению с калом желчных кислот (алюминия гидроокись, полифепан, билигнин, холестирамин).

### Занятие 23

#### Заключительное занятие по разделу:


#### «СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ».

**Цель занятия:** Систематизировать и обобщить знания по фармакологии лекарственных средств, влияющих на функции исполнительных органов.


#### 1. Вопросы (теоретическая часть):

1. Классификация стимуляторов дыхания по направленности действия, препараты. Сравнительная характеристика стимуляторов дыхания из групп аналептиков и Н-холиномиметиков. Показания к применению стимуляторов.

2. Противокашлевые средства: классификация, препараты. Сравнительная характеристика противокашлевых средств центрального и периферического действия.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

3. Локализация и механизмы отхаркивающего действия. Сравнительная характеристика различных препаратов. Показания к применению.
4. Сравнение механизмов действия бронхолитических средств из групп адреномиметиков, М-холиноблокаторов и спазмолитиков миотропного действия.
5. Применение при бронхиальной астме противоаллергических и противовоспалительных средств.
6. Принципы действия лекарственных веществ, применяемых для лечения отека легких. Выбор препаратов в зависимости от патогенетических механизмов его развития.
7. Пеногасительный эффект спирта этилового.
8. Лекарственные сурфактанты: принцип действия и применение.
9. Механизмы действия кардиотонических средств негликозидной структуры, особенности их применения в клинике.
10. Особенности химической структуры сердечных гликозидов, роль их составных частей, классификация по фармакокинетическим особенностям.
11. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов: влияние на силу и ритм сердечных сокращений, проводимость, автоматизм, обмен веществ в миокарде. Экстракардиальные эффекты сердечных гликозидов.
12. Показания и противопоказания к применению кардиотонических и кардиостимулирующих средств. Сравнительная характеристика различных препаратов.
13. Факторы, способствующие гликозидной интоксикации. Клиническое проявление гликозидной интоксикации, ее профилактика и лечение.
14. Классификация антиаритмических средств. Классификация, влияние на автоматизм, проводимость, эффективный рефрактерный период мембраностабилизирующих средств. Показания к их применению, побочные эффекты.
15. Сравнительная характеристика различных подгрупп блокаторов натриевых каналов (IA, IB и IC).
16. Особенности антиаритмического действия  $\beta$ -блокаторов, показания к их применению, побочные эффекты.
17. Противоаритмическое действие блокаторов кальциевых каналов, показания к их применению, побочные эффекты.
18. Антиаритмическая активность средств, увеличивающих продолжительность потенциала действия (блокаторы калиевых каналов). Побочные эффекты, показания к применению данной группы лекарственных средств.
19. Классификация антиангинальных средств. Препараты.
20. Фармакодинамика, показания для применения и побочные эффекты нитроглицерина.
21. Антиангинальные свойства антагонистов ионов кальция,  $\beta$ -адреноблокаторов. Принцип действия кардиопротекторных средств (предуктал).
22. Классификация, механизм действия разных групп противоатеросклеротических средств. Препараты. Особенности применения при разных типах гиперлипидемии. Побочные эффекты.
23. Принципы действия средств, повышающих мозговой кровоток. Показания к их применению.
24. Принципы фармакотерапии мигрени. Средства, применяемые для купирования и профилактики приступов мигрени.
25. Классификация антигипертензивных средств.
26. Механизм, показания, побочные эффекты, отличительные особенности отдельных групп гипотензивных препаратов. Предупреждение и устранение побочных эффектов гипотензивных средств.
27. Классификация средств, применяемых при острой гипотензии. Локализация и механизм действия адреномиметиков, ангиотензинамида и дофамина. Применение и побочные эффекты.
28. Классификация мочегонных средств по химической структуре и локализации действия.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

29. Механизм мочегонного действия, показания к применению различных групп диуретиков. Сравнительная оценка мочегонных средств.
30. Механизм действия противоподагрических средств, применяемых при хроническом течении подагры. Фармакологические и побочные эффекты, показания и противопоказания к их применению.
31. Средства, применяемые при острых приступах подагры.
32. Классификация средств, влияющих на миометрий.
33. Лекарственные средства, используемые для усиления родовой деятельности. Влияние окситоцина и простагландинов на миометрий. Особенности их применения.
34. Фармакодинамика средств, понижающих сократительную активность матки.
35. Фармакологические свойства алкалоидов спорыньи. Механизм их кровоостанавливающего действия при маточных кровотечениях.
36. Средства, влияющие на аппетит. Фармакодинамика, побочные эффекты, показания и противопоказания для применения стимуляторов аппетита и анорексигенных веществ.
37. Классификация средств, применяемых при нарушении функции желез желудка. Применение средств, стимулирующих секрецию желез желудка, с диагностической целью. Средства заместительной терапии при недостаточности желез желудка.
38. Принципы действия веществ, понижающих секреторную функцию желез желудка.
39. Сравнительная характеристика антацидных препаратов. Показания к их применению, побочные эффекты.
40. Принципы действия гастропротекторов. Их применение при язвенной болезни желудка.
41. Механизм действия рвотных средств. Их применение.
42. Принципы действия противорвотных средств. Показания к применению отдельных препаратов. Средства для предупреждения рвоты при химиотерапии опухолей.
43. Классификация, механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к назначению средств, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта: угнетающие и усиливающие ее. Слабительные средства.
44. Фармакодинамика и фармакокинетика желчегонных средств.
45. Принцип действия холелитолитических средств. Препараты. Показания к применению.
46. Принцип действия, показания к применению гепатопротекторов.
47. Фармакодинамика и фармакокинетика средств, применяемых при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы.
48. Сравнительная оценка механизмов и локализации действия веществ, угнетающих моторику желудочно-кишечного тракта. Их применение, побочные эффекты.
49. Различия в механизме и локализации действия веществ, усиливающих моторику желудочно-кишечного тракта (холиномиметики, антихолинэстеразные средства, прокинетики). Их применение.
- 2.Задание на выписывание 5 рецептов (практическая часть).**


## Занятие 24

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ.

**Цель занятия:** Изучить возможности фармакологической коррекции патологии гемостаза и гемопоэза, кислотно-основного состояния крови.

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Классификация лекарственных средств, влияющих на кроветворение.
2. Средства, применяемые для лечения гипохромных анемий. Сравнительная характеристика препаратов железа, их побочные эффекты и особенности фармакокинетики.
3. Действие препаратов кобальта на процесс кроветворения.
4. Применение препаратов рекомбинантных человеческих эритропоэтинов при анемиях.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

5. Механизм действия и особенности применения витаминов В<sub>12</sub> (цианокобаламин) и В<sub>с</sub> (фолиевая кислота) при гиперхромных анемиях.
6. Принцип действия и показания к применению стимуляторов лейкопоэза. Препараты.
7. Классификация средств, угнетающих агрегацию тромбоцитов, по механизму действия. Препараты.
8. Особенности антиагрегантного действия тиклопидина, дипиридамола и антурана. Применение.
9. Гемостатические средства местного и резорбтивного действия. Препараты. Побочные эффекты, показания и противопоказания к их применению.
10. Классификация антикоагулянтов. Механизм действия антикоагулянтов прямого действия, показания к их применению. Особенности низкомолекулярных гепаринов.
11. Особенности фармакодинамики антикоагулянтов непрямого действия, показания к применению. Препараты.
12. Симптомы передозировки антикоагулянтов прямого и непрямого действия. Меры помощи при этом. Антагонисты антикоагулянтов прямого и непрямого действия (протамина сульфат, витамин К). Применение цитрата натрия.
13. Классификация и препараты средств, влияющих на фибринолиз. Механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средств\*:**


Алтеплаза	Пентоксил
Викасол	Стрептокиназа
Гепарин	Тардиферон
Дипиридамол (курантил)	Тиклопидин (тиклид)
Кислота аминаокапроновая	Трентал (пентоксифиллин)
Контрикал	Тромбин
Мальтофер	Феррум лек
Метилурацил	Фибринолизин
Молграмостим	Филграстим
Натрия нуклеинат	Фраксипарин
Неодикумарин	Цианокобаламин
Пармидин	Этамзилат

#### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 16, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) функциональный антагонист витамина К; 2) тормозящее синтез протромбина; 3) функциональный антагонист антикоагулянтов непрямого действия; 4) способствующее синтезу протромбина; 5) быстро понижающее свертывание крови; 6) для профилактики тромбообразования; 7) способствующее растворению свежих тромбов; 8) при кровотечении; 9) для лечения гипохромной анемии; 10) для лечения гиперхромной анемии; 11) стимулятор эритропоэза; 12) стимулятор лейкопоэза; 13) для профилактики свертывания крови при лабораторных исследованиях; 14) препарат железа для парентерального введения; 15) при передозировке не прямых антикоагулянтов; 16) при железодефицитной анемии; 17) антикоагулянт непрямого действия; 18) при остром тромбозе сосудов головного мозга; 19) антиагрегационное средство; 20) антикоагулянт прямого действия; 21) стимулирующее фибринолиз; 22) при тромбозе; 23) для понижения свертывания крови при инфаркте миокарда; 24) тромболитическое средство.

Таблица 16

Список препаратов для выписывания рецептов

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


Препараты	Лекарственная форма
Метилурацил (Methyluracilum)	Таблетки по 0,5 г
Цианокобаламин (Cyanocobalaminum)	Ампулы по 1 мл 0,01% и 0,05% р-ра
«Ферроплекс» («Ferroplex»)	Драже
«Феррум Лек» («Ferrum Lek»)	Ампулы по 2 и 5 мл
Стрептокиназа (Streptokinasum, -e)	Флаконы, содержащие 250 000 или 1 500 000 ИЕ
Викасол (Vicasolum)	Ампулы по 1 мл 1% р-ра, таблетки по 0,015 г
Кальция хлорид (Calcii chloridum)	Ампулы по 10 мл 10% р-ра
Гепарин (Heparinum)	Флаконы по 5 мл (25000 ЕД)
Фенилин (Phenylinum)	Таблетки по 0,03 г
Дипиридамол (курантил) (Dipyridamolum, -e)	Ампулы по 2 мл 0,5% р-ра, таблетки (драже) по 0,025 (0,075) г

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОСТАЗ

В организме в динамическом равновесии находятся свертывающая и антисвертывающая системы. При нарушенном равновесии между этими двумя системами может возникать либо повышенная кровоточивость, либо тромбообразование, либо сочетание того и другого явлений (при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания — синдроме ДВС). Все названные состояния требуют коррекции путем назначения лекарственных препаратов.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Повышающие свертывание крови (гемостатические средства)	Снижающие свертывание крови (антитромботические средства)
<b>Агреганты:</b> кальция этамзилат, адроксон	<b>Антиагреганты:</b> ацетилсалициловая кислота, дипиридамол (курантил), пармидин, трентал, антуран, тиклопидин, реополиглюкин
<b>Коагулянты:</b> <i>прямые</i> - тромбин, фибриноген <i>непрямые</i> – викасол, менадион	<b>Антикоагулянты:</b> <i>прямые</i> - гепарина натриевая и кальциевая соли, гепароид, гирудоид, логипарин, фраксипарин, эноксипарин, ревиварин, далтепарин (фрагмин), кливарин, натрия цитрат <i>непрямые</i> - недикумарин, варфарин, синкумар, фепромарон, фенилин, омефин
<b>Антифибринолитики:</b> <i>прямые</i> - трасилол (контрикал) <i>непрямые</i> - ε-аминокапроновая кислота, амбен, циклокапрон	<b>Фибринолитики:</b> <i>прямые</i> - фибринолизин <i>непрямые</i> - стрептокиназа, стрептаза, урокиназа, цилиаза, авелизин
<b>Повышающие вязкость крови:</b> губка желатиновая, желпластин <b>Ангиопротекторы:</b> аскорутин, доксиум,	<b>Снижающие вязкость крови:</b> декстран, полиглюкин, реопилиглюкин, трентал <b>Влияющие на сосудистую стенку:</b> пармидин

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
этамзилат, гливенол С сочетанным воздействием на гемостаз (средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов): этамзилат, кальция хлорид, адроксон	<b>Нормализующие кровоток:</b> ксантинола никотинат, трентал	

## СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Эти препараты влияют на сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостатической системы организма. Их используют при микроциркуляторном (капиллярном) типе кровоточивости.

**Адроксон** (хромодрен, адреноксил, семикарбазон) взаимодействует с  $\alpha$ -адренорецепторами на поверхности тромбоцитов и затем посредством специального протеина G активирует фосфолипазу C. Образовавшиеся в результате этого продукты катализа увеличивают концентрацию внутриклеточного несвязанного кальция, освобождая его из клеточной мембраны и эндоплазматического ретикулаума тромбоцитов.

**КАЛЬЦИЙ** активирует протеазу, освобождающую актин из связанной, неактивной формы; фосфолипазу A<sub>2</sub>, запускающую каскад арахидоновой кислоты с образованием мощных агрегантов; образование фактора, активирующего тромбоциты, из фосфолипидов их мембран.

**КАЛЬЦИЙ** образует с кальмодулином комплекс, который активирует фосфокиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина, после чего тот соединяется с актином. Образовавшийся актомиозин активирует сократительный аппарат кровяной пластинки и освобождает из нее агрегирующие факторы (аденозин-дифосфат, эндоперекиси, тромбоксан A<sub>2</sub>, серотонин, фактор активирующий тромбоциты и т. п.), которые и обеспечивают взаимодействие тромбоцитов друг с другом и с клетками эндотелия.

**Показания к применению.** Паренхиматозные и капиллярные кровотечения (травма, удаление миндалин, во время операций). Препарат назначают при кишечных кровотечениях, мелене новорожденных, при тромбоцитопенической пурпуре с преимущественно кожно-геморрагическим синдромом.

### ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ (КАЛЬЦИЯ ХЛОРИД, КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ)

Кальций, как сказано выше, участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, но, кроме того, он активирует тромбин и фибрин. Таким образом, кальций стимулирует образование и тромбоцитарных, и фибриновых тромбов.


**Нежелательные эффекты.** При энтеральном использовании возможно раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что может привести к диспептическим расстройствам; при внутривенном введении – к падению АД. Подкожное или внутримышечное введение кальция хлорида сопровождается болезненностью и вызывает некроз мягких тканей.

**Показания к применению.** В основном препараты кальция применяют при кровотечениях, связанных со снижением его уровня в плазме крови.

### ЭТАМЗИЛАТ (ДИЦИНОН, ЦИКЛОНАМИН)

Препарат ингибирует эффекты простаглицлина, в связи с чем увеличивается агрегация тромбоцитов. Он стимулирует ферментные реакции тромбоцитов, их новообразование из мегакариоцитов и выход из депо. Умеренно ускоряет образование тканевого тромбопластина. В настоящее время это один из самых эффективных агрегантов. К тому же он способствует уплотнению базальной мембраны капилляров, увеличивая полимеризацию в ней гиалуроновой кислоты (то есть препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки). Таким образом, этамзилат снижает хрупкость и проницаемость сосудов, уменьшая и трансудацию, и экссудацию жидкой части плазмы.

**Нежелательные эффекты.** Головокружение и головная боль (только при введении)  
 Форма А

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

препарата в большой дозе или при кумуляции на фоне почечной недостаточности).

**Показания к применению.** Наиболее эффективен при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях.

#### СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЕ ФИБРИННЫХ ТРОМБОВ

Эти препараты влияют на коагуляционный компонент гемостатической системы организма. Их используют при гематомном типе кровоточивости, то есть при коагулопатиях.

ТРОМБИН является протеолитическим ферментом, полученным из донорской крови. Он разрывает две специфические аргинил-гликолевые связи в молекуле фибриногена и отщепляет от ядра молекулы отрицательно заряженные фибринопептиды А и Б. Этим тромбин уменьшает силы электростатического отталкивания и в присутствии ионов кальция способствует образованию полимера фибрина (но происходит это только на поврежденной поверхности сосуда). К тому же тромбин активирует XIII фактор, катализирующий процесс «сшивания» полимера фибрина, и специальные рецепторы на поверхности тромбоцитов, что приводит к экзцитозу из них названных ранее агрегирующих факторов.

##### Показания к применению

1. Местно при поверхностных кровотечениях.
- 1. Внутрь при желудочных геморрагиях.**
3. Ингаляционно при кровотечениях из дыхательных путей.

ФИБРИНОГЕН является белком, полученным из донорской крови. Под влиянием тромбина он превращается в фибрин, являющийся основой тромба. Как и тромбин, фибриноген вызывает эффект *in vivo* и *in vitro*.

##### Показания к применению

1. Местно при кровотечениях препарат используют в виде фибринных пленок.
2. Различные состояния, характеризующиеся гипо- или афибриногемией (преждевременная отслойка плаценты; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови II и III стадий; после операции на органах (предстательная железа, легкие и др.), ткани которых богаты проактиватором; передозировка фибринолитических средств; массивное переливание консервированной крови и плазмозаменителей).
3. Гемофилия.

**Витамин К** влияет на дыхание и энергетику клеток, необходим для синтеза белков, в частности, факторов свертывания крови в печени (протромбин, проконвертин и т.д.).

Синтетические заменители витамина К - викасол, фитоменадион. применяется при заболеваниях печени, для профилактики кровотечения перед оперативными вмешательствами и в качестве антагониста при передозировке антикоагулянтов непрямого действия.

**Нежелательные эффекты.** Викасол является окислителем, поэтому при введении препарата в повышенных дозах или в случае его кумуляции может возникнуть гемолиз эритроцитов или образование в крови метгемоглобина. Фитоменадион таких осложнений не вызывает.


**Для уменьшения кровоточивости тканей** можно использовать препараты, повышающие вязкость крови - желатин медицинский; увеличивающие ее осмотическое давление – гипертонические растворы солей; уменьшающие проницаемость капилляров – этамзилат, адроксон. При хронических кровотечениях применяют кровоостанавливающие средства растительного происхождения, местно - вяжущие и прижигающие средства (калия перманганат, спиртовой раствор йода и т.д.).

#### АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Данную группу условно делят на 3 подгруппы: антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитики.

##### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

Антикоагулянты уменьшают или ликвидируют чрезмерную (патологическую) активацию

Свертывающей системы крови. Они снижают свертывание крови и применяются для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий.

Антикоагулянты прямого действия инактивируют находящиеся в крови факторы свертывания крови.

**Гепарины.** Эта группа линейных анионных полиэлектролитов, отличающихся друг от друга числом и качеством остатков серной кислоты. Анионные группы придают их молекулам отрицательный заряд.

Лекарственные препараты получают из легких и печени крупного рогатого скота (гепарина натриевая соль) и свиней (гепарина кальциевая соль или кальципарин). Гепарин препятствуют свертыванию крови, так как за счет отрицательного заряда связывается с положительно заряженными белками, участвующими в свертывании крови. Гепарин действует почти на все фазы свертывания крови:

- инактивирует тромбопластин,
- задерживает образование и снижает активность тромбина,
- активирует антитромбин;
- все это тормозит переход фибриногена в фибрин.

Кроме того, он повышает активность фибринолизина. Он придает отрицательный заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов, препятствуя их адгезии и агрегации, а так же освобождению из них агрегирующих факторов.

Итак, гепарин является и антикоагулянтом, и стимулятором фибринолитической системы, и антиагрегантом. Препарат вызывает эффект и *in vivo*, и *in vitro*.

К числу других эффектов гепарина нужно отнести: его способность нарушать кооперацию Т- и В- лимфоцитов (а следовательно, образование иммуноглобулинов); ингибировать систему комплемента и чрезмерный синтез альдостерона; связывать гистамин и активировать гистаминазу; индуцировать липопротеиновую липазу.

Применяется внутривенно, эффект наступает быстро и длится 2-6 часов. Однако он вызывает аллергические реакции, геморрагии и тромбоцитопению.

В медицинской практике также используют препараты **низкомолекулярного** или фракционного гепарина, которые получают методом ферментативной деполимеризации высокомолекулярного гепарина с помощью бактериальной гепариназы. Их относят к гепаринам второго поколения, они отличаются не только молекулярной массой, но и фармакодинамикой, фармакокинетикой, нежелательными эффектами.

Низкомолекулярные гепарины оказывают более выраженное антитромботическое действие при меньшей антикоагуляционной активности (они не связывают II фактор), имеют значительно больший период полувыведения – 2-4 часа, медленно выводятся из организма (их можно вводить 1-2 раза в сутки), обладают большей биодоступностью, меньше вызывают побочные эффекты.

### Нежелательные эффекты


1. Геморрагии могут быть следствием передозировки или повышенной чувствительности к гепарину. Для устранения чрезмерного эффекта гепарина используют его антагонист — основной белок — протамина сульфат или хлорид, вводимый внутривенно медленно.

2. Тромбоцитопении.

Следует подчеркнуть, что низкомолекулярные гепарины практически очень редко вызывают геморрагии и тромбоцитопению второго типа, так как на них почти не вырабатываются антитела.

3. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, диарея).

4. Аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, миалгии, артралгии),

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

5. Остеопороз и кальцификация мягких тканей.

6. Локальная (реже генерализованная) алопеция и/или побеление волос.

7. Ретромбозы возникают при неправильной (слишком быстрой или преждевременной) отмене гепарина. Целесообразно отменять гепарин на фоне непрямых антикоагулянтов (неодикумарина и т. п.), постепенно уменьшая дозу и увеличивая промежутки между введениями.

#### **Показания к применению**

1. Тромботическая форма нарушения мозгового кровообращения.

2. ДВС-синдром

3. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с протезами клапанов сердца, стенокардией, инфарктом миокарда, мерцательной аритмией.

4. Проведение экстракорпорального гемодиализа и гемосорбции.

5. Гнойный менингит (при этой патологии в спинномозговой жидкости уменьшается содержание гепарина).

Кроме того, гепарины также используют для лечения ревматизма, гиперальдостеронизма, бронхиальной астмы, для улучшения почечного кровотока и увеличения диуреза при острых нефритах, а также при парентеральном питании недоношенных новорожденных (для улучшения усвоения жиров).

**Натрия цитрат** применяют для консервации крови, так как он, являясь антагонистом ионов Са, нарушает переход протромбина в тромбин и полимера фибрина в гель.

Антикоагулянты непрямого действия являются антагонистами витамина К, поэтому вступают в реакцию с белковым носителем последнего в печени и препятствуют образованию в печени протромбина и проконвертина. Эффект развивается медленнее, чем у антикоагулянтов прямого действия (через 12-48 часов, т.е. после истощения запасов ранее синтезированных факторов) и длится дольше (48-96 часов, до нормализации уровня факторов свертывания крови).

#### **НЕОДИКУМАРИН (ПЕЛЕНТАН)**

Данный препарат, похожий по химической структуре на витамин К, блокирует эпоксидредуктазу, переводящую эпоксидную форму витамина К в хиноновую, нарушая этим циклическое превращение витамина и его активность. В результате нарушается активация протромбина (II), проконвертина (VII), антигемофильного глобулина В (IX) и тромботропина (X), необходимых для образования фибриновых тромбов. Но одновременно антагонисты витамина К препятствуют активации протеинов С и S, обладающих антикоагулирующей активностью.

Неодикумарин подавляет активность фактора, поддерживающего эластичность сосудистой стенки, поэтому при длительном использовании препарата или при его передозировке повышается ломкость, проницаемость капилляров.

Препарат оказывает действие только *in vivo*.

#### **Нежелательные эффекты**


1. Геморрагии являются следствием не только угнетения образования фибриновых тромбов, но и повышения проницаемости сосудистой стенки.

2. «Кумариновые» некрозы мягких тканей (ягодиц, грудных желез, щек, полового члена), являющиеся результатом тромбоза капилляров и мелких венул.

3. Ретромбозы — при внезапной отмене препарата. Прекращать лечение следует постепенно, уменьшая дозу и увеличивая интервал между приемами (до 1 раза в день или через день).

4. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе).

5. Аллергические реакции (уртикария, эритематозная, макулярная или папулезная

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

кожные сыпи и даже эксфолиативный дерматит).

6. Токсическое поражение почек (альбуминурия, массивные отеки, дегенеративные изменения канальцев почек) и печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы или билирубина в крови).

7. Диффузная алопеция. При отмене препарата она проходит без лечения.

**Показания к применению.** Профилактика и лечение венозных тромбозов, тромбозов, тромбо-эмболических осложнений при инфаркте миокарда, эмболических (но не геморрагических!) инсультов, эмболических поражений различных органов.

В хирургической практике неодикумарин применяют для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде.

Близкими к неодикумарину по своей клинико-фармакологической характеристике являются другие непрямые антикоагулянты: варфарин (кумадин), синкумар, фепромарон, фенилин, омвфин. Однако следует отметить, что их антикоагулянтный эффект начинается позже (через 12-72 часа); при употреблении фенилина может произойти окрашивание ладоней и мочи (при щелочной реакции) в красно-оранжевый цвет.

В качестве антагониста назначают викасол, который является синтетическим заменителем витамина К.

#### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Эти препараты тормозят спонтанную и индуцированную повреждением эндотелия агрегацию тромбоцитов и уменьшают их адгезию. Как правило, эффект реализуется через стимуляцию синтеза простаглицина, уменьшающего агрегацию тромбоцитов, и торможение синтеза тромбоксана, являющегося активным проагрегантом.


#### КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия	Препараты
Угнетают синтез тромбоксана	Ацетилсалициловая кислота и др. ненаркотические анальгетики, антуран (сульфинпиразон), дибазол, дипиридамо́л
Стимулируют синтез простаглицина: угнетающие фосфодиэстеразу активизирующие аденилатциклазу	Дипиридамо́л, трентал Простаглицин
Препятствуют высвобождению тромбоцитарных факторов	Пирацетам (ноотропил)
Угнетают агрегацию эритроцитов и тромбоцитов	Пентоксифиллин (трентал, агапурин)
Препараты со смешанным механизмом действия	Атуран, тиклопидин (тиклид)
Препараты с иным механизмом действия	КЛОПИДОГРЕЛ (плавикс), абциксимаб

#### АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (аспирин)

По мере увеличения концентрации препарата в плазме крови сначала развивается антиагрегатный эффект, и только затем жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный.

Антиагрегационное действие связано с влиянием на биосинтез, высвобождение и метаболизм простаглицидов. В частности, ацетилсалициловая кислота, необратимо подавляя активность циклооксигеназы, уменьшает образование в тромбоцитах тромбоксана А<sub>2</sub>, являющегося весьма активным проагрегационным фактором. Однако в больших дозах она тормозит синтез простаглицина и других антитромботических простаглицидов в эндотелиальных клетках сосудистой стенки. Поэтому препарат назначают в малых дозах (50-

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

125 мг/сут).

Ацетилсалициловая кислота является антагонистом витамина К. Она нарушает в печени активацию витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX и X) свертывающей системы крови.

#### ТИКЛОПИДИН (тиклид)

Препарат, стимулируя образование простагландинов E<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> и простаглицлина, ингибирует агрегацию и адгезивность тромбоцитов и эритроцитов. По антиагрегантному действию он превосходит ацетилсалициловую кислоту.

**Нежелательные эффекты.** Диарея, боли в эпигастральной области, аллергические реакции, головокружение, редко — желтуха, лейкопения, гранулоцитоз.

КЛОПИДОГРЕЛ (плавикс) селективно необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов, угнетая таким образом агрегацию тромбоцитов на протяжении всей их жизни (приблизительно в течение 7 дней) и в артериях, и в венах. Кроме того, известно, что препарат тормозит атерогенез.

Фармакологический эффект развивается уже через 2 часа после приема внутрь разовой дозы клопидогреля. Через 3-7 дней развивается максимальное антиагрегантное действие препарата. Клопидогрель используют и при атеросклеротических заболеваниях.

**Нежелательные эффекты:** желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический инсульт; нейтропения, тромбоцитопения; диарея, боли в животе, диспепсия, гастрит; кожная сыпь.

#### ДИПИРИДАМОЛ (курантил, персантин)

Препарат ингибирует аденозиндезаминазу – фермент, разрушающий аденозин. Аденозин является антагонистом эндогенного агреганта аденозиндифосфата.

Антиагрегантному эффекту способствует и ингибирование дипиридамолом фосфодиэстеразы для цАМФ; и результате в тромбоцитах возрастает его концентрация, удерживая кальций в связанном состоянии, что снижает освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации.

Дипиридамолом увеличивает синтез простаглицлина эндотелием сосудистой стенки, это тоже препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию.

#### Нежелательные эффекты

1. Преходящее покраснение лица, учащение пульса, снижение артериального давления, синдром обкрадывания (особенно при внутривенном введении).
2. Аллергические кожные высыпания.
3. При попадании препарата под кожу возникает раздражение тканей.

#### ПЕНТОКСИФИЛЛИН (трентал)

По химической структуре препарат является производным ксантина. Он обладает способностью блокировать аденозиновые (пуриновые) рецепторы. Под его влиянием увеличивается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбоксана А<sub>2</sub> в эндотелиальных клетках.

Пентоксифиллин нарушает синтез альфа-фактора, некротизирующего опухоль.


Пентоксифиллин ингибирует фосфодиэстеразу и этим помогает накоплению в тромбоцитах цАМФ. Все это препятствует агрегации (адгезии) тромбоцитов и эритроцитах.

Пентоксифиллин, увеличивая выброс активатора фибринолиза, снижает уровень фибриногена в крови, уменьшает общую вязкость крови. Однако улучшение реологических свойств крови происходит лишь через 2-4 недели постоянного приема.

Наконец, препарат оказывает небольшое сосудорасширяющее действие, за счет которого улучшает микроциркуляцию и снабжение тканей кислородом. Этот эффект возникает быстро.

#### Нежелательные эффекты

1. Диспепсические явления (анорексия, тошнота, боль в эпигастрии, диарея).
2. Головокружение, покраснение лица, при парентеральном введении — артериальная

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

гипотензия.

3. Редко — зуд, крапивница, аритмии.

### АБЦИКСИМАБ

Препарат блокирует специфические рецепторы мембран тромбоцитов. С указанными рецепторами взаимодействуют фибриноген и другие макромолекулы, участвующие в агрегации.

**Нежелательные эффекты:** кровотечение (в ближайшие 36 часов после введения), артериальная гипопензия, брадикардия, тошнота, рвота, тромбоцитопения.

В медицинской практике сейчас начали использовать и другие препараты (эптифибатид, тирофибан и др.).

**Показания к применению.** Применяются в комплексной терапии тромбофлебитов, нарушений мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца для профилактики тромбозов коронарных сосудов, сосудов мозга и нижних конечностей, а также для предупреждения тромбообразования после шунтирования кровеносных сосудов и протезирования клапанов сердца, при ретинопатии у больных сахарным диабетом.

Антиагреганты предупреждают в меньшей степени венозный, а в большей степени артериальный тромбоз. Тогда как антикоагулянты значительно более эффективны при венозных тромбозах.

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ

### СРЕДСТВА, АКТИВИРУЮЩИЕ СИСТЕМУ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолитики активируют физиологическую систему фибринолиза либо восполняют дефицит фибринолизина.

Это единственная группа препаратов, способная лизировать при определенных условиях сгусток фибрина, образованный смесью фибриногена с тромбином. Является средством лечения инфаркта миокарда, тромбозов и тромбоэмболии. Применяют вместе с гепарином для предупреждения тромбообразования.

**ФИБРИНОЛИЗИН (ПЛАЗМИН)** является протеолитическим ферментом, образующимся при активации трипсином содержащегося в крови человека плазминогена (профибринолизина). Он вызывает только наружный лизис тромба (преимущественно в венах), поскольку быстро нейтрализуется антиплазмином, в избытке циркулирующим в крови.

Фибринолизин обладает свойствами активатора, переводящего эндогенный плазминоген в плазмин. Кроме того, продукты деградации фибрина, образующиеся при его разрушении, препятствуют полимеризации мономеров фибрина и образованию тромбопластина.

Необходимо подчеркнуть, что увеличение давности тромбоза или эмболии резко снижает эффективность фибринолизина.


### Нежелательные эффекты

1. Геморрагии.
2. Аллергические неспецифические реакции на белок.

Фибринолизин, имея большую молекулярную массу, не проникает вглубь тромба, действует только на свежие, рыхлые сгустки фибрина до их ретракции и как всякий белок вызывает образование антител, и на него часто возникают аллергические реакции.

Большее значение для клиники имеют активаторы фибринолизина: стрептокиназа (стрептаза), стрептодеказа, урокиназа.

**СТРЕПТОКИНАЗУ** получают из культуры бета-гемолитического стрептококка. Это непрямодействующий фибринолитик. Стрептокиназа стимулирует перевод циркулирующего в крови проактиватора в активатор, трансформирующий плазминоген в плазмин. Кроме того, стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, который активирует остальные молекулы плазминогена в крови. Следует отметить, что данный препарат способен проникать внутрь

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

тромба и активировать в нем фибринолиз, чем выгодно отличается от фибринолизина. Продукты распада тромба, циркулирующие в крови, вызывают гипокоагуляцию, блокируют агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, снижают вязкость крови.

**Нежелательные эффекты:**

1. Геморрагии.
2. Аллергические реакции.
3. Гемолиз и падение уровня гемоглобина в крови, так как препарат может оказать прямое токсическое действие на мембраны эритроцитов.
4. Нефротоксичность может появиться при длительном назначении стрептокиназы как результат вазопатии, связанной с образованием иммунных комплексов.

**СТРЕПТОДЕКАЗА** - пролонгированный препарат стрептокиназы, относящийся к группе «иммобилизованных» ферментов, нанесенных на водорастворимую матрицу полисахаридной природы. Однократное введение средней терапевтической дозы обеспечивает повышение фибринолитической активности крови в течение 48-72 часов. Препарат вводят внутривенно струйно. Для предупреждения ретромбоза целесообразна комбинированная терапия стрептодеказой и гепарином. Последний вводят, начиная с конца первых суток после введения лечебной дозы стрептодеказы.

**УРОКИНАЗА (УКИДАН)** - получают из культур клеток почек человека. Урокиназа активирует пламиноген и превращает его в пламин, циркулирующий в кровотоке. Антитромботический эффект наступает быстрее, чем от стрептокиназы. Препарат способен активировать фибринолиз внутри тромба (эндотромболизис) и на его поверхности (экзотромболизис).

По своей клинико-фармакологической характеристике урокиназа близка стрептокиназе. Однако урокиназа не обладает выраженными антигенными свойствами, поэтому ее можно использовать повторно и меньше опасность возникновения аллергических реакций. Урокиназу с успехом применяют в тех случаях, когда лечение стрептокиназой не показано (стрептококковая инфекция).

**РЕКОМБИНАНТНЫЙ ТКАНЕВОЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА (АКТИЛИЗЕ)**

Рекомбинантный тканевый человеческий активатор пламиногена (РТАП) является гликопротеином (полным аналогом эндогенного вещества, вырабатываемого эндотелием), который после системного введения находится в плазме в неактивной форме до момента связывания с фибрином (кофактором РТЛП), что выгодно отличает его от фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы. Последние обладают существенным недостатком — не адсорбируются тромбом. Вследствие этого они способствуют образованию циркулирующего в крови пламина, который может оказать нежелательное воздействие, разрушая фибриноген и таким образом провоцируя кровотечения. После активации РТАП он способствует переходу пламиногена в пламин и ведет к растворению фибринового сгустка, повышая таким образом фибринолиз только на поверхности и в глубине тромба, поэтому его называют тромболитиком.

**Нежелательные эффекты.** Тошнота, рвота, повышение температуры, аллергические реакции в виде крапивницы, головная боль, редко кровотечения.


**Показания к применению.** Острый артериальный и венозный тромбоз.

На основе РТАП созданы препараты эминаза, активаса, альтеплаза, ретеплаза.

**СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ СИСТЕМУ ФИБРИНОЛИЗА**

Эти препараты влияют на фибринолитическую систему организма. Их применяют при кровотечениях, вызванных чрезмерной активацией фибринолитической системы, или при недостаточном фибринообразовании.

**ЭПСИЛОН-АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА** (афибрин, амикар, эпсамон) является производным аминокислоты лизина. В молекулах фибриногена и фибрина содержится лизин,

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

именно с ним взаимодействуют активные центры плазминогена и плазмина, подвергая затем эти белки гидролизу. Эпсилон-аминокапроновая кислота, взаимодействуя с этими участками плазминогена и плазмина, устраняет их активность, сохраняя молекулу фибрина и состоящий из него тромб. Кроме того, она обладает способностью связываться с активатором плазминогена, делая его неактивным.

Кислота аминокaproновая также является ингибитором кининов, угнетает образование антител, обладает противоаллергической активностью, повышает антитоксическую функцию печени. Применяется внутривенно и внутрь.

**Показания к применению.** Эпсилон-аминокапроновую кислоту применяют при геморрагических нарушениях мозгового кровообращения; при кровотечениях, сопровождающихся первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей; для профилактики геморрагии при хирургических вмешательствах.

#### **Нежелательные эффекты**

1. Аллергические реакции.
2. Диспепсические расстройства.
3. При быстром внутривенном введении — головокружение, звон в ушах, ортостатические колебания артериального давления, брадикардия, аритмия.
4. Тромбозы, эмболии, а при кумуляции — геморрагии.
5. Редко — миопатии.

**ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ** (пантрипин, ингитрил, контрикал, гордокс) получены либо из поджелудочной околоушной желез, либо из легких крупного рогатого скота. Действующим началом этих препаратов является апротинин — полипептид основного характера. Он образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами: фибринолизин, трипсином, химотрипсином, калликреином, кислыми гликопротеинами и мукополисахаридами (включая гепарин).

Ингибирование плазмина приводит к первичному подавлению фибринолиза; ингибирование плазмина, трипсина и химотрипсина приводит к вторичному, и ингибирование калликреина — к первичному подавлению образования кининов, ингибирование трипсина и химотрипсина к первичному подавлению их активности в воспаленной поджелудочной железе и в других поврежденных органах; ингибирование гепарина — к повышению активности свертывающей системы крови.

**Нежелательные эффекты.** Аллергические реакции (снижение артериального давления, спазм бронхов, нарушение мозгового кровообращения и пр.).

**Показания к применению.** Препараты назначают при повышении активности протеолитических ферментов в плазме крови или в тканях (острый и обострение хронического панкреатита, пневмония со стафилококковой деструкцией, ишемическая почка, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови II и III стадии и т. п.) и при чрезмерном образовании кининов.

### **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ**

Фармакологическая регуляция кроветворения осуществляется путем воздействия на эритропоэз и лейкопоэз.

#### **КЛАССИФИКАЦИЯ**


##### **I. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ**

**1. средства, угнетающие эритропоэз** (радиоактивный фосфор  $^{32}\text{P}$  и противоопухолевые препараты (иминос, хлорбутин))

##### **2. средства, стимулирующие эритропоэз**

а) средства, применяемые при железодефицитной анемии

- **для приема внутрь:** железа закисного лактат, феррамид, ферроцерон, железа закисного сульфат, актиферрин, гемофер, конферон, ферроградумент, тардиферон, мальтофер,

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

феррум лек, сироп алоэ с железом, «гемостимулин», «хеферол», «ферронат», «фитоферролактол», «феррокаль», «ферроплекс», «дурулес», «сорбифер», «фенюльс», «фефол», «ировит», «иррадиан»;

- для парентерального введения: фербитол, жектофер, феррум лек, ферковен;

- биологические препараты (эритропоэтины)

б) средства, применяемые при мегалобластической анемии (цианокобаламин, фолиевая кислота)

## II. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ

1. Средства, угнетающие лейкопоэз (преднизолон, противоопухолевые средства (винкристин, метотрексат, миелосан, допан, L-аспарагиназа, рубомицин))

2. Средства, усиливающие лейкопоэз (натрия нуклеинат, метилурацил, пентоксил, лейкоген, биологические препараты (лейкопоэтин, молграмостим)).

## СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ (УСИЛИВАЮЩИЕ)

Железодефицитная анемия - наиболее часто встречающаяся форма гипохромной анемии, которая может быть следствием потерь железа во время различных геморрагий; расходования железа во время периодов интенсивного роста, беременности, кормления грудью, при гемодиализе, во время инфекционных заболеваний. Однако препараты железа нельзя назначать на высоте инфекционного процесса, так как они угнетают хемотаксис нейтрофилов и способствуют размножению сидерофильной (железо-зависимой) флоры. Повышается опасность генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

Перед назначением препаратов железа необходимо определить количественную потребность в нем больного и его общую курсовую дозу. Для этого используют специальные номограммы или эмпирические формулы.

Терапию препаратами железа начинать с малых доз, постепенно повышая их в течение нескольких дней и продолжать до восстановления уровня гемоглобина. Не следует стремиться к применению больших доз, так как эффективность препарата не увеличивается, он хуже переносится.

Длительность курса в лечебных дозах может составлять 8 недель и затем еще 2-4 месяца в меньших дозах для пополнения запасов железа в организме. Устранение дефицита железа в тканях осуществляется медленнее, нужно продолжить назначение препаратов железа в меньших дозах (1-2 мг/кг/сутки) еще 7-10 дней (иногда значительно дольше, до двух месяцев). О достижении эффекта судят по уровню ферритина плазмы и по содержанию цитохромов и других гемсодержащих ферментов в соскобах слизистой оболочки ротовой полости.

При лечении препаратами железа предпочтение отдается пероральному их приему, которые следует принимать до еды и только при плохой переносимости - после еды или во время ее. При плохой переносимости указанных препаратов могут применяться соединения, из которых железо высвобождается медленно после прохождения привратника (феоспан).


В детском возрасте (особенно до 6 лет) предпочтительное применение препаратов железа в виде сиропа (актиферрин), капель для приема внутрь (гемофер), суспензии (ферронат).

Препараты железа следует принимать не чаще чем через 6 часов (то есть 3—4 раза в сутки), иначе в кишечнике останется невсосавшееся железо и, несмотря на то, что оно двухвалентное, может вызвать раздражение слизистой оболочки кишечника.

Для всасывания необходимо наличие в желудке достаточного количества свободной соляной кислоты, поэтому при секреторной недостаточности желудка препараты железа назначают вместе с желудочным соком, препаратами, повышающими кислотность желудочного сока (абомин, ацидин-пепсин, плантаглоцид) или разведенной хлористоводородной кислотой, которая переводит молекулярное железо в ионизированное (для лучшего всасывания).

Железо необходимо сочетать с аскорбиновой кислотой, принимающей самое активное участие во всех процессах его метаболизма. Включение в терапию аскорбиновой кислоты улучшает усвоение железа и позволяет уменьшить назначаемую дозу, переводит  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  (для



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

лучшего всасывания). При этом доза витамина С должна более чем в два раза превышать дозу железа. Нельзя применять аскорбиновую и хлористоводородную кислоты при приеме ферроцерона.

Повышают всасывание железа органические кислоты, сорбит.

**Побочные эффекты:** при приеме энтеральных препаратов железа могут возникнуть диспепсические расстройства (анорексия, металлический вкус во рту, боль, тошнота, рвота или понос вплоть до кровавых; чаще — запор, так как железо связывает сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики, образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой оболочке кишечника и защищающий ее от раздражений, способствующих перистальтике, а кроме того, сульфид железа окрашивает кал и режет мочу в черный цвет;

потемнение зубов, особенно при наличии кариеса (рекомендуется после приема препаратов железа полоскать рот, а жидкие препараты принимать через трубочку).

Препараты железа назначают **парентерально** только при плохой переносимости при приеме внутрь и при недостаточном эффекте от пероральных препаратов, нарушении всасывания в кишечнике. Парентерально препараты железа вводят 1 раз в сутки или реже.

При внутримышечном введении — образование болезненных инфильтратов, кожа в месте укола может стать коричневой; при внутривенной инъекции — тромбофлебит (повреждение эндотелия сосудов и гемолиз эритроцитов объясняют свойством железа способствовать образованию свободных радикалов кислорода, особенно гидроксильного иона).

При парентеральном назначении препаратов железа у больных со сниженным уровнем трансферрина возникает отравление из-за увеличения уровня свободного железа в крови. Из крови железо поступает в ткани и клетки, особенно интенсивно в печень, вызывая ее поражение. Свободное железо является капиллярным ядом. У больного наблюдают покраснение кожи лица, шеи, прилив крови к голове, грудной клетке, снижается артериальное давление, появляется тахикардия, шок, судороги, гипоксия и ацидоз. Результатом может быть летальный исход.

Наиболее эффективным противоядием является дефероксамин (десферал). Препарат можно назначать внутрь (5-10 г) и парентерально (внутримышечно или внутривенно). Следует помнить, что активированный уголь и полифепан железо не адсорбирует!

Дефероксамин удаляет всосавшееся железо из крови и железо, связанное в тканях с ферритином или гемосидерином (но не выводит из организма железо, находящееся в составе гемоглобина и других железосодержащих ферментов). При этом образуется ферриоксамин, который быстро экскретируется почками, окрашивая мочу в розовый цвет.

При отсутствии дефероксамина можно назначать внутривенно капельно тетрациклин кальция. Это комплексобразующее соединение, где кальций способен замещаться ионами металлов (в частности, ионами железа) с образованием малотоксичных водорастворимых соединений, которые выводятся из организма с мочой.

Побочными эффектами препаратов железа также являются аллергические реакции (лихорадка, сыпь, артралгия, редко — анафилактический шок).

Хроническая перегрузка железом приводит к гемосидерозу и гемохроматозу.


На процессы кроветворения оказывают стимулирующее влияние витамины (фолиевая кислота, токоферол, рибофлавин), кобальт (препарат коамид), медь, марганец, никель.

#### СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРХРОМНОЙ АНЕМИИ.

В данном случае созревание ядер эритроцитов отстает от синтеза в них гемоглобина. Цианокобаламин способствует синтезу нуклеиновых кислот и способствует созреванию эритроцитов. Фолиевая кислота является синергистом цианокобаламина.

#### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ

Средства, усиливающие лейкопоз, способствуют синтезу нуклеиновых кислот, способствует созреванию лейкоцитов. Кроме того, пентоксил, натрия нуклеинат и метилурацил

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

способствуют заживлению ран.

Натрия нуклеинат отличается от всех стимуляторов лейкопоза тем, что проявляет противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Его применяют при ожогах, хирургических операциях, для стимуляции неспецифического и гуморального иммунитета.

Стимуляторы лейкопоза применяются при различных формах лейкопений, которые могут быть вызваны ионизирующей радиацией, бесконтрольным использованием многих лекарств, токсическим действием веществ, применяемых в быту и на производстве (бензол, ксилол и др.), инфекционными и паразитарными, а также алиментарными заболеваниями

### Занятие № 25. ВИТАМИННЫЕ И ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.


**Цель занятия:** Изучить фармакологические свойства витаминных и ферментных препаратов и усвоить показания к их применению при витаминной и ферментной недостаточности.

**Вопросы:**

1. Источники получения витаминов, биологическая роль в организме, классификация витаминов.
2. Биологическая роль, основные фармакологические свойства витамина группы В1 (тиамин). Актуальность его применения в медицинской практике. Проявление гипервитаминоза.
3. Фармакодинамика и фармакологические свойства витаминов В2 (рибофлавин), В6 (пиридоксин), РР (никотиновая кислота), показания и противопоказания для их применения. Проявление гипервитаминоза.
4. Фармакодинамика и фармакокинетика цианокобаламина и фолиевой кислоты. Их влияние на обмен веществ, кроветворение, нервную систему. Побочные эффекты и показания для их применения.
5. Проявление гипервитаминоза.
6. Биологическая роль и фармакологические свойства аскорбиновой кислоты и рутина. Их влияние на проницаемость сосудистой стенки и тканевых мембран. Показания к их применению. Проявление гипервитаминоза.
7. Биологическая роль (влияние на эпителиальные покровы, участие в синтезе зрительного пурпура) витамина А (ретинол). Показания к применению, побочные эффекты. Проявление гипервитаминоза.
8. Механизм образования эргокальциферола и холекальциферола. Влияние их на обмен кальция и фосфора. Применение, побочные эффекты. Проявление гипервитаминоза.
9. Фармакодинамика и фармакокинетика, побочные эффекты и показания для применения витамина К (филлохинон). Его роль в процессе свертывания крови. Синтетический заменитель филлохинона – викасол. Применение. Биологическая роль витамина Е (токоферол), его антиоксидантные свойства. Применение.
10. Классификация ферментных препаратов. Принципы действия, показания к применению.
11. Классификация антиферментных препаратов. Применение, побочные эффекты.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Аскорутин	Мильгамма	Токоферола ацетат
Вобэнзим	Пиридоксина гидрохлорид	Трипсин кристаллический
Кислота аскорбиновая	Ретинола ацетат	Фестал
Кислота никотиновая	Рибофлавин	Центрум
Кислота фолиевая	Рутин	Цианокобаламин
Контрикал (трасилол)	Супрадин	Эргокальциферол (масляный раствор, драже)

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Лидаза

Тиамин хлорид

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 17, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для профилактики рахита; 2) витаминный препарат для лечения гиперхромной анемии; 3) для профилактики пеллагры; 4) регулирующее фосфорно-кальциевый обмен; 5) витаминный препарат для стимуляции регенерации; 6) для профилактики цинги; 7) витаминный препарат для лечения полиневрита; 8) витаминный препарат, понижающий проницаемость мембран; 9) при ацидозе диабетического происхождения; 10) витаминный препарат, стимулирующий функцию коры надпочечников; 11) витаминный препарат с сосудораширяющей активностью; 12) витаминный препарат при миокардиодистрофии; 13) гипополипидемическое средство; 14) для лечения рахита.

Таблица 17

Список препаратов для выписывания рецептов


Препарат	Лекарственная форма
Тиамин хлорид (Thiamini chloridum)	Ампулы по 1 мл 2,5% р-ра, таблетки по 0,002 (0,01) г
Кокарбоксилаза (Cocarboxylasum)	Ампулы, содержащие по 0,05 г порошка
Кислота аскорбиновая (Acidum ascorbinicum)	Ампулы по 1 и 2 мл 5% и 10% р-ра, драже по 0,05 г, таблетки по 0,05(0,1) г
Кислота никотиновая (Acidum nicotinicum)	Ампулы по 1 мл 0,1% р-ра, таблетки по 0,05 г
Цианокобаламин (Cyanocobalaminum)	Ампулы по 1 мл 0,01%, 0,02%, и 0,05% р-ра
Эргокальциферол (Ergocalciferolum)	Флаконы по 10 мл 0,125% и 0,5% масляного р-ра
«Панангин» («Panangin»)	Драже и ампулы по 10 мл р-ра
Магния сульфат (Magnesii sulfas)	Порошок, ампулы 20 и 25% р-ра по 5, 10 и 20 мл
Раствор натрия хлорида 0,9% (изотонический) (Solutio Natrii chloridi isotonica)	Ампулы по 5, 10 и 20 мл, флаконы по 200 и 400 мл

**Витаминные средства.** Действующим началом этих препаратов являются витамины, необходимые для нормальной жизнедеятельности, роста и развития человека. Витаминные коферментные препараты необходимы для обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме, так как участвуют в процессах биологического катализа. Витамины используются для построения коферментов или представляют собой готовые формы коферментов (табл.1).

Таблица 1.

#### Биологическая роль витаминных и коферментных препаратов.

Витамины	Коферменты	Биологические эффекты
<b>Водорастворимые витамины</b>		
B <sub>1</sub> (тиамин)	Кокарбоксилаза	Тиамин пирофосфат - кофермент, являющийся переносчиком альдегидных групп

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последилового медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


В <sub>2</sub> (рибофлавин)	ФАД, ФМН флавинат	Участвуют в клеточном дыхании
В <sub>3</sub> (РР, никотиновая кислота)	НАД, НАДФ	Участвуют в окислительно-восстановительных процессах
В <sub>5</sub> (пантотеновая кислота)	Кофермент А (КоА)	Участвует в переносе ацильных групп
В <sub>6</sub> (пиридоксин)	Пиридоксаль- фосфат	Переносчик аминогрупп
В <sub>с</sub> (фолиевая кислота)	Тетрагидрофо- лиевая кислота	Переносчик метильных групп, участвует в синтезе РНК и ДНК
В <sub>12</sub> (цианокобаламин)	Метилкбала- мин, дезоксаденози- лкобаламин	Переносчик алкильных групп, синтез нуклеотидов
С (аскорбиновая кислота)	-	Участвует в гидроксировании и окислительно-восстановительных процессах
В <sub>15</sub> (кальция пангамат)	-	Донатор метильных групп, содержит ионы Са, повышает усвоение кислорода тканями
<b>Жирорастворимые витамины</b>		
А (ретинола ацетат)	-	Обеспечивает возбуждение палочек, стимулирует рост и дифференцировку эпителия, участвует в синтезе белков-ферментов, необходим для иммунной защиты
Е (токоферола ацетат)	-	Активный антиоксидант, обеспечивает транспорт электронов (защита мембранных липидов)
Д (эргокальциферол)	-	Контролирует обмен кальция и фосфора, обеспечивает ремодулирование костей
К (викасол)	-	Кофактор в реакциях карбоксилирования, обеспечивает перенос электронов
Липоевая кислота	-	Активирует аэробные процессы трансформации пирувата до ацетил-КоА и СО <sub>2</sub>
Карнитин	-	Обеспечивает перенос остатков жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий

Основные фармакологические свойства и область применения витаминных препаратов представлены в таблице 2.


Таблица 2.

### Фармакологическая характеристика витаминных препаратов.

Препарат	Фармакологические свойства	Показания к применению
<b>Жирорастворимые витамины</b>		
Ретинола ацетат	Обостряет сумеречное зрение, улучшает функциональное состояние эпителия, стимулирует работу щитовидной железы, коры надпочечников; стимулирует процессы роста, увеличивает выработку соматотропного гормона, участвует в синтезе родопсина, РНК и ДНК, белков и ферментов	Ксерофтальмия, гемералопия, ожоги, отморожения, кожные болезни
Эргокальциферол	Ускоряет процессы образования костной ткани, повышает АД, стимулирует работу гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, увеличивает всасывание Са <sup>2</sup> , уменьшает выведение фосфатов почками	Профилактика и лечение рахита, кариес зубов, перелом костей

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последилового медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Токоферола ацетат	Обеспечивает зародышевую функцию и развитие плода, стимулирует выработку гонадотропных гормонов; повышает антиоксидантную функцию печени, секрецию молочных желез, снижает свертываемость крови; улучшает использование тканями кислорода, предохраняет от окисления ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав биомембран; стимулирует образование глицерофосфатов, ускоряет превращение креатина в креатинин, увеличивает содержание миозина, актомиозина, АТФ, тормозит обмен белков и стероидов.	Привычный выкидыш, мышечная дистрофия, язвенная болезнь желудка, трофические язвы, цирроз печени, нефрит, тромбоз, спазм периферических сосудов
<b>Водорастворимые витамины</b>		
Тиамин	Обладает седативным кардиотоническим действием, усиливает моторику кишечника, нормализует секрецию желез желудка, способствует проведению возбуждения в мионевральных синапсах	Метаболический ацидоз, аритмии, гипотрофии, алкоголизм, полиневриты, язвенная болезнь желудка
Кокарбоксил аза	Участвует в переносе фосфорных остатков – важный компонент фосфорного обмена улучшает кровоснабжение миокарда и течение окислительно-восстановительных процессов в миокарде, увеличивает его сократимость	Аритмии, метаболический ацидоз, недостаточность коронарного кровообращения, невриты
Рибофлавин	Понижает возбудимость ЦНС, обеспечивает нормальное функционирование светопреломляющих сред глаза, ускоряет темновую адаптацию, стимулирует регенерацию эпителия, усиливает секрецию желудочного сока, желчеотделение	Кератиты, конъюнктивиты, гемералопия, трофические язвы, экземы, волчанка, шок, инфаркт миокарда, болезнь Боткина
Флавинаден индинуклеот ид	Катализирует окисление продуктов белкового и животного обмена, переносит Н на молекулярный О	Анемии, гликозидная интоксикация, дистрофии миокарда, гипоксии
Кислота никотиновая	Усиливает тормозные процессы и ЦНС, оказывает сосудорасширяющее действие, стимулирует эритропоэз, секреторную функцию желудка, поджелудочной железы, печени, усиливает моторику желудочно-кишечного тракта; участвует в процессах детоксикации различных веществ, повышает фибринолитическую активность крови	Пеллагра, сосудистый спазм, острые и хронические заболевания печени, лучевая болезнь, отравления
Кальция пантотенат	Стимулирует образование АКГГ и соматотропного гормонов, кортикостероидов, входит в состав КоА, участвует в синтезе ацетилхолина, углеводном и жировом обмене	Полиневриты, невралгии, экзема, ожоги, трофические язвы, бронхиты, атония кишечника, недостаточность кровообращения
Пиридоксин	Стимулирует эритропоэз и синтез гемоглобина, повышает диурез, обладает антиоксидантным действием, входит в состав ферментов, катализирующих образование серотонина, ГАМК	Нарушение белкового обмена (лучевая, ожоговая болезни), гипохромная анемия, атеросклероз, парезы, параличи, травмы, токсикоз беременности
Кислота аскорбиновая	Снижает проницаемость сосудистой стенки, участвует в синтезе, гиалуроновой кислоты, в образовании коллагена и синтезе гормонов коры надпочечников; в процессах	Острые и хронические инфекции, лучевая болезнь, травмы, геморрагические диатезы, заболевания сердца, легких, печени, желудочно-кишечного тракта, интоксикации

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

	обезвреживания лекарственных веществ и ядов в микросомах печени: в переводе фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую; регулирует углеводный обмен, увеличивает содержание гликогена в печени; стабилизирует группу тиоловых ферментов, тормозит окисление катехоламинов; повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, выработку антител	
Витамины группы Р (рутин, квертецин, другие флавоны)	Снижает повышенную проницаемость стенок кровеносных сосудов, нормализуют функцию щитовидной железы, препятствуют образованию язв желудка, угнетают активность гиалуронидазы, уменьшают синтез и освобождение гистамина	Геморрагический диатез, ревматизм, полиартрит, лучевая болезнь, септический эндокардит, аллергические заболевания

По клиническому применению витамины можно разделить на группы, представленные в таблице 3.

Таблица 3

### Классификация витаминов по клиническому применению

Действие	Характеристика	Название витаминов
Повышение общей реактивности	Регулирует функциональное состояние ЦНС, обмен веществ и трофику тканей	В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>15</sub> А
Антиинфекционное	Стимулируют выработку антител, усиливают фагоцитоз и защитные свойства эпителия, нейтрализуют токсины	А <sub>1</sub> , С, группа В
Антианемическое	Нормализуют и стимулируют гемопоэз	ВС, В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , С
Антигеморрагическое	Нормализуют проницаемость и резистентность сосудов, повышают свертываемость	К, Р, С
Антигипоксическое	Снижают гипоксию тканей, проявляют антиоксидантное действие	Е, С, В <sub>6</sub> , В <sub>15</sub>
Антисклеротическое и дипотропное	Липолитическое действие	РР, В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>15</sub> , холин, липоевая кислота
Регуляция зрения	Влияют на функцию зрительного аппарата	С, В <sub>2</sub> , А
Защита кожного эпителия	Нормализуют и стимулируют трофику тканей	А, В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , С
Усиление регенерации ткани	Регулируют синтез белков, мукополисахаридов, липидов, влияют на проницаемость мембран и окислительно-восстановительные процессы в тканях	С, Р, А, U
Противорахитическое	Нормализует обмен Са, Р	D, С, Е, А, В

### Причины витаминной недостаточности


- экзогенные: недостаток поступления, неправильная термическая обработка пищи, несбалансированное питание, беременность, инфекции, лактация, умственное и физическое напряжение, воздействие экстремальных факторов, назначение лекарственных веществ (антибиотики, сульфамидные средства, гормоны, диуретики);

Эндогенные: заболевания ЖКТ, поражение печени, врожденная патология, нарушения взаимодействия витаминов.

При недостатке витаминов в организме может развиваться гипо- или авитаминоз. Проявления гиповитаминозов представлены в таблице 4.

Таблица 4

Гиповитаминоз	Тривиальное название витамина	Проявления гиповитаминоза	Устранение препаратами

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


A	Антисклерофтальмический	Торможение роста, падение массы тела, поражение кожи, слизистых и глаз	Ретинола ацетат и пальмитат
D	Антирахитический	Рахит, остеомалация, остеопороз	Эргокальциферол
E	Витамин, оказывающий противоокислительное действие	Дегенерация печени, нарушение функции биомембран, половых желез	Токоферола ацетат
K	Антигеморрагический	Гипотромбинемия	Викасол
C	Антицинговый	Цинга, потеря массы тела, общая слабость, сердцебиение	Аскорбиновая кислота
B	Анейрин, антиневритический	Бери-бери, энцефалопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, снижение аппетита	Тиамин бромид и хлорид, фосфотиамин, бензотиамин
B	Предупреждающий арибофлавиноз	Слабость, головная боль, жжение кожи, резь в глазах, болезненность в углах рта и на нижней губе, задержка роста	Рибофлавин, рибофлавин-моноклеид
(PP)	Антипеллагрический	Пеллагра	Никотиновая кислота, никотинамид
B <sub>5</sub>	Антидермантный	Парестезии, снижение функции надпочечников Пеллагроподобные дерматиты	Пантотенат кальция
B <sub>6</sub>	Витамин, участвующий в регуляции белкового обмена	Мегалобластическая, макроцитарная, гипохромная анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	Пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат
B <sub>6</sub>	Антианемический	Пернициозная, мегалобластическая, макроцитарная анемия, кетоацидоз, заболевания печени, анацидный гастриты, радикулиты	Фолиевая кислота
B <sub>12</sub>	Антианемический	Заболевания печени и желчного пузыря, сердечная недостаточность Поражение слизистой желудочно-кишечного тракта	Цианокобаламин, кобамамид, витогепат, сирепар
B <sub>15</sub>	Витамин, способствующий усвоению кислорода тканями		Кальция пангамат
U	Противоэзвенный фактор		Метилметионинсульфония хлорид

**Побочные явления**, наблюдаемые при длительном лечении или передозировке витаминов, представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Побочные эффекты, вызываемые витаминами.**

Препарат	Побочные эффекты
Аскорбиновая кислота (C)	Гиповитаминоз группы B, аллергические реакции
Никотиновая кислота (PP)	Кожные реакции в виде покраснения верхней части тела
Ретинола ацетат (A)	Сонливость, вялость, головная боль, гиперемия, шелушение кожи
Рибофлавин (B <sub>2</sub> )	Закупорка почечных канальцев
Тиамин (B <sub>1</sub> )	Аллергические реакции
Токоферол (E)	Ухудшение течения заболевания
Фолиевая кислота (B <sub>6</sub> )	Маскирует недостаточность кобаламинов
Холекальциферол (D)	Повышает внутричерепное давление

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Цианокобаламин (В <sub>12</sub> )	Повышает свертываемость крови
-----------------------------------	-------------------------------

Следует учитывать физико-химическую несовместимость витаминов.

**Нельзя смешивать в одном шприце витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, С и В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub> и РР**, так как они разрушаются или окисляются.

**Меры помощи при передозировке витаминов.** При передозировке витамина А назначают витамины Е, D, С манит, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы; при дозировке витамина D – витамины А, Е антагонисты кальция, сульфат магния; при дозировке витамина Е – витамины А, С.

Поскольку участие витаминов в обмене веществ взаимосвязано и назначение какого-либо одного из них может вести к нарушениям витаминного баланса в целом, предпочтение отдается в большинстве случаев поливитаминным препаратам. В практике используют поливитамины для комбинированного применения с целью оказания более сильного и разностороннего действия; аевит, пентавит, декамеvit, аэровит и др.

**Антивитамины** могут оказывать блокирующее влияние на биологическое действие витаминов или препятствовать синтезу и ассимиляции витаминов в организме таблица 6.

Таблица 6.

#### Классификация антивитаминов.

Классификация	Антивитамины	Витамины
Конкурентные (структурные аналоги витаминов)	Сульфаниламиды, токсофлавин, акрихин, непрямые антикоагулянты	Фолиевая кислота Рибофлавин К
Модификаторы (изменяют химическую природу витаминов, затрудняют всасывание и транспорт)	Диокситиамин, гидразиты изоникотиновой кислоты, антибиотики	В <sub>1</sub> В <sub>6</sub> , РР Группы В


**Ферментные средства.** Классификация ферментных препаратов представлена в таблице 7.

Таблица 7.

#### Классификация ферментных средств по клиническому применению.

Группа	Препараты	Эффект	Показания
Гнойно-некротические	Трипсин, химитрипсин Рибонуклеаза Дезоксирибонуклеаза	Разжижение вязких секретов Деполимеризация РНК Деполимеризация ДНК	Лечение гнойных ран и ран для разжижения секретов
Протеолитические	Ферменты желудка, пепсин, ацидин-пепсин, желудочный сок, абомин Ферменты поджелудочной железы; панкреатин, амилаза, протеаза, липаза, трипсиномаилаза Комбинированные: мексаза, кадистал, фестал, солизим, ораза, мезим-форте	Протеолитические ферменты - Комплексные ферментные препараты	Нарушения процессов пищеварения Недостаточность функции поджелудочной железы Гастриты, энтероколиты, панкреатиты, после операций на желудке, кишечнике



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последилового медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Фибринолитические	Прямые- фибринолизин; непрямые- стрептококаза, стрептодеказа, урокиназа, стрептолиза	-	Для растворения свежих тромбов
Уменьшающие вязкость гиалуроновой кислоты	Лидаза	-	Рассасывание гематом, ревматические заболевания суставов, рассасывание швов на роговице, контрактура суставов
Прочие	Ронидаза	-	Местно при ожогах, рубцах, гнойных ранах
	Пенициллиназа	Ингибирует бензилпенициллин и чувствительные к этому ферменту пенициллины	Острые аллергические реакции, анафилактический шок

Действующим началом препаратов являются ферменты, катализирующие различные метаболические процессы, способные в качестве биологических катализаторов ускорять химические реакции, протекающие в организме.

**Энзимопатии** в зависимости от вызвавших их причин могут быть:

- наследственные, связанные с полным выпадением синтеза какого – либо фермента или с конституционной слабостью отдельных звеньев ферментных процессов;
- токсические, связанные с избирательным угнетением биосинтеза ферментов или с неспецифическим угнетением биосинтеза белка;
- алиментарные, вызванные дефицитом витаминов, белка, микроэлементов, разбалансированностью рационов питания;
- вызванные нарушением нейрогуморальной регуляции;
- связанные с нарушением внутриклеточной организации ферментных процессов.

Медицинскую ферментологию используют для диагностики, клинического анализа и с лечебной целью:


- для восполнения их дефицита – компенсаторная, заместительная терапия;
- для устранения нежелательных последствий тех или иных патологических процессов – патогенетическая терапия;
- для подавления повышенной активности энзиматических систем при ряде патологических состояний.

Ряд препаратов используются для специфической терапии опухолей (L –аспарагиназа), а также в комплексном лечении воспалительных заболеваний (вобэнзим, флогенизм)

**Антиферментные препараты** избирательно подавляют активность определенных ферментов и подразделяются: на ингибирующие протеолитические ферменты и систему кининов (пантрипин, контркал, гордокс, аминокaproновая кислота); угнетающие фибринолиз (амбен, аминокaproновая кислота, контрикал); антихолинэстеразные (прозерин, фосфакол); ингибиторы MAO (пиразидол, ниаламид); ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы (тетурам); ингибирующие ксантиноксидазу (аллопуринол); ингибиторы карбоангидразы (диакарб).

## Занятие № 26.

### ФАРМАКОЛОГИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ (ЧАСТЬ 1).

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		


**Цель занятия:** изучить фармакологию белковых и полипептидных гормональных препаратов. Усвоить основные принципы гормонотерапии и особенности фармакологического действия антигормональных средств. Научиться управлять обменными процессами и функциями внутренних органов в условиях эндокринной патологии.

**Вопросы для самоподготовки:**

1. Принципы регуляции функций эндокринных желез. Общие механизмы действия гормонов различной химической структуры.
2. Классификация гормональных средств. Источники их получения. Понятие о биологической стандартизации.
3. Особенности применения гормональных препаратов с целью заместительной терапии, со стимулирующей целью, с целью угнетения функции эндокринных желез и как фармакологических неспецифических средств.
4. Биологическая роль гормонов гипоталамуса и гипофиза. Классификация. Препараты. Механизм действия, фармакологические и побочные эффекты, показания к применению данной группы лекарственных средств.
5. Влияние бромокриптина и даназола на продукцию гормонов гипофиза. Их применение.
6. Физиологическая роль и применение гормона эпифиза (мелатонин).
7. Классификация и биологическая роль гормонов щитовидной железы. Фармакодинамика гормональных препаратов щитовидной железы, показания для их применения..

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

L-тироксин  
 Акарбоза (глюкобай)  
 Бромокриптин  
 Буформин (глибутид)  
 Глибенкламид (манинил)  
 Глибомет  
 Гонадорелин  
 Гонадотропин (хорионический)  
 Даназол  
 Инсулин (Актрапид)  
 Кальцитонин  
 Кортикотропин (АКТГ)  
 Мелатонин (мелаксен)  
 Мерказолил  
 Метформин  
 Моносуинсулин  
 Паратиреодин для инъекций  
 Соматотропин  
 ТиреокOMB  
 Трийодтиронина гидрохлорид  
 Хумалог  
 Монотард

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Используя табл. 18, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для лечения микседемы; 2) для лечения тиреотоксикоза; 3) средство, понижающее синтез тироксина; 4) для лечения сахарного диабета; 5) средство, применяемое с заместительной целью; 6) при гипергликемической коме; 7) сахароснижающее средство – производное сульфонилмочевины второго поколения; 8) при бесплодии эндокринного генеза у мужчин; 9) гормональное противодиабетическое средство; 10) препарат лютеинизирующего гормона; 11) средство, стимулирующее функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; 12) препарат гормона передней доли гипофиза; 13) средство, способствующее проникновению глюкозы в клетки тканей; 14) препарат гормонов щитовидной железы; 15) при бесплодии у женщин с гипофункцией яичников; 16) гормональное средство, применяемое со стимулирующей целью.

Таблица 18

Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Гонадотропин хорионический (Gonadotropinum chorionicum)	Флаконы, содержащие по 500 (1000) ЕД стерильного порошка
Левотироксин натрия (Levothyroxine sodium)	Таблетки по 0,0001 (0,0002) г
Мерказолил (Mercazolilum)	Таблетки по 0,005 г
Моносуинсулин МК (Monosuinsulinum МК)	Флаконы по 5 и 10 мл (1 мл-40 ЕД)
Глибенкламид (Clibenclamide)	Таблетки по 0,005 г


Гормоны - биологически активные вещества, вырабатываемые железами внутренней секреции. Поступая в кровь, они регулируют практически все виды обмена и функции большинства органов и тканей. К железам внутренней секреции относятся: щитовидная, паращитовидная, поджелудочная железы, надпочечники, гипофиз, половые железы. Нарушение их функции как в сторону уменьшения выработки гормона, так и увеличения приводит к развитию заболеваний, требующих терапии гормонами, гормональными препаратами либо антигормональными средствами.

Гормоны классифицируют по секретирующим их железам или химической структуре. По химической структуре выделяют три группы: производные аминокислот (гормоны щитовидной железы), гормоны белковой и полипептидной природы (гормоны гипоталамуса, гипофиза, эпифиза, паращитовидной и поджелудочной желез, кальцитонин), гормоны стероидной структуры (гормоны коры надпочечников и половые гормоны).

Механизм действия. Гормоны белкового и пептидного строения взаимодействуют с рецепторами, локализованными на поверхности клеточных мембран и через G- белки изменяют активность аденилатциклаз или фосфатидилинозитолов с последующим повышением активности протеинкиназ и изменения в содержании ионов  $Ca^{2+}$ , проницаемости мембран, ионных каналов, синтезе РНК, ДНК, белков.

Стероидные гормоны свободно проходят мембрану, соединяются с цитоплазматическими рецепторами, транспортируются в ядро клетки, где взаимодействуют с ядерными акцепторами и вызывают экспрессию генов и синтез соответствующих (гормону) белков. Стероидные гормоны могут проявлять свое действие и с рецепторами на поверхности мембраны, изменяя активность аденилатциклаз.

Производные аминокислот. Специфические рецепторы расположены непосредственно в ядре клетки и митохондриях. В ядре образование  $T_3$ - рецептор приводит к синтезу новых

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

белков, а взаимодействие с рецепторами митохондрий — прямое влияние на энергетический обмен.

Получают гормоны и гормональные препараты либо из соответствующих эндокринных желез животных, либо путем химического синтеза. Назначают гормоны при недостаточной функции одноименной железы (заместительная гормонотерапия). Однако часто их применяют для лечения заболеваний, при которых не наблюдается нарушение гормонального баланса. При этом рассчитывают на их свойства биологически активных веществ, обладающих определенными фармакодинамическими эффектами. Например, при воспалительных и аллергических заболеваниях широко используют препараты гормонов коры надпочечников.

При назначении гормональных средств дозу подбирают индивидуально, с учетом физиологической секреции соответствующей железы. Длительное применение гормонов может способствовать снижению функции одноименной железы, а внезапная отмена этого гормона может привести к так называемому «синдрому отмены», возникающему вследствие гормональной недостаточности. Для профилактики этого состояния дозу гормона или гормонального препарата в конце курса лечения снижают постепенно. Синдром отмены иногда сопровождается резким повышением функциональной активности эндокринной железы (например, при отмене гормональных препаратов щитовидной железы).

## ГОРМОНЫ БЕЛКОВОГО И ПЕПТИДНОГО СТРОЕНИЯ

### Гормоны гипофиза

В передней доле гипофиза вырабатываются гормоны, регулирующие функции других желез внутренней секреции: адренотропный, тиреотропный, гонадотропный и др. Их синтез и выделение осуществляется по принципу обратной связи: при снижении содержания гормонов в крови увеличивается выработка соответствующего тройного гормона гипофиза, а при увеличении гормона в крови выработка тройного гормона уменьшается.

*Гормоны передней доли гипофиза* (соматотропин, соматостатин, кортикотропин, пролактин, гонадотропные гормоны)

**Соматотропин** — гормон роста (СТГ), синтетический — соматрем

Механизм действия. СТГ связывается с рецепторами мембраны клетки и вызывает их активацию (без вовлечения цАМФ и  $Ca^{2+}$ ), что сопровождается следующими эффектами: 1) прямым метаболическим: в первые часы повышение захвата тканями глюкозы, аминокислот и понижение липолиза; 2) непрямым анаболическим: стимуляция выработки в печени соматомединов, которые повышают захват сульфатов хрящевой тканью и стимулируют рост костей.

Применяется для заместительной терапии при гипофизарной недостаточности - карликовости, а также для стимуляции процессов регенерации.

Осложнения: Боли в конечностях, хромота (за счет быстрого роста костей) у 30 % людей —выработка антител, но без снижения эффекта.

Противопоказания: Макроцефалия, закрытые эпифизы.

**Соматостатин** — соматотропинингибирующий гормон


Органы-мишени: Гипоталамус — повышает активность тиреотропинрилизинг-гормона; гипофиз — понижает выделение соматотропина; поджелудочная железа — понижение секреции инсулина и глюкагона; ЖКТ — понижение секреции гастрина.

Механизм действия. Взаимодействие с высокоаффинными внутримембранными рецепторами в органах-мишенях.

Показания. Акромегалия, гастринома, глюкагонома, гиперплазия панкреатических островков.

Осложнения. Тошнота, рвота, стеаторея, повышение перистальтики, холестаз, образование желчных камней.

**Адренотропный гормон** — кортикотропин (АКТГ), синтетический аналог —

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

косинтропин, синактен.

В коре надпочечников АКТГ взаимодействует с рецепторами, связанными с  $G_s$ -белком, и повышает образование цАМФ, что приводит к стимуляции синтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов; АКТГ повышает активность холестеринэстеразы — фермента, ускоряющего переход холестерина в прегненолон.

**Показания.** Диагностика недостаточности надпочечников; длительная глюкокортикоидная терапия, подавляющая секрецию АКТГ; необходимость глюкокортикоидной терапии, но предпочтительнее использование глюкокортикоидов.

**Осложнения.** Липолиз жировой ткани; пигментация кожи; гипертрофия и гиперплазия надпочечников; аллергические реакции; выработка антител и толерантность к препарату; осложнения, характерные для глюкокортикоидов; тератогенность

### **Тиротропин — тиреостимулирующий гормон (ТТГ)**

ТТГ взаимодействует с рецепторами клеточных мембран и через  $G_s$ -белки стимулирует активность аденилатциклазы и повышает уровень цАМФ, что ускоряет захват йода щитовидной железой, выработку тиреоидных гормонов, одновременно увеличиваются размеры и васкуляризация щитовидной железы.

**Показания.** Диагностика функции щитовидной железы, карцинома щитовидной железы, на фоне лечения радиоактивным  $J^{131}$  для увеличения захвата  $J$  метастазирующей тканью.

**Осложнения.** Рвота, симптомы гипертиреозидизма. Осторожно — при тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности

**Гонадотропины** — белковопептидные гормоны, стимулирующие развитие и функцию мужских и женских половых желез —

ЛГ, ФСГ, пролактин

### ***Гонадотропин хорионический (хориогонин)***

При нарушении активности гипоталамуса и гипофиза стимулирует продукцию половых стероидных гормонов — тестостерона у мужчин и прогестерона у женщин.

**Показания:** гипогонадизм у мужчин, гипофизарная карликовость с явлениями евнухоидизма, крипторхизм у детей; бесплодие, позднее половое развитие, дисфункциональные маточные кровотечения.

**Осложнения:** головная боль, депрессия, отеки, чрезмерное увеличение яичек, гинекомастия, аллергические реакции; гиперстимуляция яичников от высоких доз.

**Противопоказания:** воспалительные заболевания и опухоли половой сферы.

### ***Гонадотропин менопаузный***

Ускоряет половое созревание, стимуляцию сперматогенеза у мужчин; ускорение роста и созревания фолликулов в яичниках.

**Показания:** Бесплодие у женщин с гипофункцией яичников; первичная и вторичная аменорея; гипоменструальный синдром. У мужчин — бесплодие эндокринного генеза, гипогонадотропный гипогонадизм, евнухоидизм.

**Осложнения:** Увеличение яичников, боль в области таза, увеличение числа многоплодных


беременностей, ненормальное развитие желтого тела; гинекомастия.

### **Антигонадотропные препараты**

**Даназол (дановал)** - частичный агонист андрогенных, гестагенных и кортикостероидных рецепторов.

Подавляет продукцию гипофизом ЛГ и ФСГ у мужчин и у женщин, что приводит к снижению сперматогенеза; снижение функции яичников, атрофия эндометрия в матке и в экстрагенитальных очагах при эндометриозе.

**Показания:** бесплодие, маточные кровотечения, доброкачественные новообразования молочных желез, первичные меноррагии, гинекомастия, преждевременное половое

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

созревание.

Осложнения: гирсутизм, вирилизация, уменьшение размеров молочных желез; тошнота, головокружение, эмоциональная лабильность; угри, увеличение секреции сальных желез; потоотделение, приливы крови к лицу; сыпь.

Противопоказания: беременность, лактация, порфирия.

### **Гонадорелин (бусерелина ацетат)**

Конкурентно связывается с гонадотропными рецепторами передней доли гипофиза.

Свойства: кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови и при продолжении приема препарата — полная блокада гонадотропной функции гипофиза — подавление синтеза половых гормонов в яичниках и снижение концентрации эстрадиола в плазме крови.

Показания: диагностика гипогонадизма; эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия.

Осложнения. Неустойчивое настроение; нарушение сна, головная боль, депрессия; приливы, потливость; снижение либидо, боли в области живота, деминерализация костей; крапивница.

Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность.

**Пролактин** — гормон, стимулирующий секрецию молока; гормональный препарат — лактин, получаемый из гипофиза скота.

Взаимодействует с рецепторами клеточных мембран и через  $G_s$ -белки стимулирует активность аденилатциклазы и повышает уровень цАМФ, что стимулирует секрецию молока; дополнительно — повышение митотической активности лимфоцитов.

Показания: недостаточная лактация в послеродовом периоде.

Осложнения: аллергия.

**Пролактинингибирующий гормон** — дофамин (ингибирует секрецию пролактина и в меньшей степени СТГ), синтетический аналог дофамина — бромокриптин (парлодел)

Бромокриптин взаимодействует с дофаминовыми рецепторами гипофиза и подавляет высвобождение пролактина, СТГ.

Показания: Пролактиномы. Гиперпролактинемия, сопровождаемая аменореей, бесплодием, импотенцией; для предотвращения секреции молока после родов и аборта; акромегалия (вопрос спорный); болезнь Паркинсона; кокаиновая абстиненция.

### *Гормоны задней доли гипофиза*

Препаратами задней доли гипофиза, влияющими на тонус гладких мышц, являются *вазопрессин*, повышающий тонус гладкомышечных органов, и *окситоцин*, повышающий сократительную способность миометрия.


Оба гормона синтезируются в гипоталамусе, транспортируются и депонируются в задней доле гипофиза. Для медицинских целей используются синтетические препараты.

### **Окситоцин**

Механизм действия. Через аденилатциклазную систему с участием  $G_s$ -белков изменение трансмембранных ионных токов в ГМ миометрия и повышение сократительной активности матки (особенно в последние 4 недели беременности); сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочных желез и повышение лактации.

Показания: ускорение родов при СД, предэклампсии. Стимуляция родов при переношенной беременности, родовой слабости преждевременном отхождении вод. В послеродовом периоде — при атоническом кровотечении, задержке отделения последа, замедлении инволюции матки.

Осложнения. Разрыв матки (назначение при нераскрытой шейке); задержка жидкости; гипертонический криз; асфиксия и/или аритмия плода; гипофибриногенемия; повышение билирубина в плазме крови новорожденного.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

Противопоказания. ГБ, послеоперационные рубцы на матке.  
**Вазопрессин** — АДГ. Секреция регулируется осмомолярностью плазмы и снижением АД

Органы-мишени: почка; ГМ сосудов (преимущественно коронарные артерии и вены кишечника); тромбоциты; передняя доля гипофиза.

Эффекты вазопрессина развиваются за счет взаимодействия гормона со специфическими рецепторами:  $V_1$  и  $V_2$ .  $V_1$  — локализованы в сосудах, тромбоцитах, передней доле гипофиза. При взаимодействии вазопрессина с  $V_1$ -рецепторами через G-белки повышается активность фосфолипазы C, расщепляется инозитолдифосфат с образованием инозитолтрифосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ). ИТФ диффундирует в цитоплазму и способствует высвобождению  $Ca^{2+}$  из СПР, а ДАГ активирует протеинкиназу C, которая далее определяет специализированную активность клетки. На уровне  $V_1$ -рецепторов — спазм сосудов, тромбообразование и повышение секреции АКТГ,  $V_2$ -рецепторы локализованы в дистальном отделе и собирательных трубочках мембраны, их активность сопряжена через  $G_s$ -белки с аденилатциклазной системой, отсюда — повышение водной проницаемости и повышенная реабсорбция воды.

Показания. Гипофизарный несахарный диабет, полиурия после операций на гипофизе; ночной энурез (синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин); кровотечение из вен пищевода; гемофилия типа А; болезнь Виллебранда; диагностика концентрационной способности почек.

Осложнения. Спазм коронарных сосудов; повышение АД; диспепсические расстройства; аллергия; ринит; гипонатриемия.

*Гормон эпифиза (мелатонин)*

Синтез и секреция мелатонина осуществляются в эпифизе (80%), генерируются супрахиазматическими ядрами и зависят от освещенности: уровень гормона растет в темное время суток, достигая максимума к середине ночи, и резко падает в утренние часы. Мелатонин регулирует основной эндогенный ритм организма и его согласованность с ритмами окружающей среды. Нарушение

ритмики продукции мелатонина имеет место при сменной работе в ночные часы, при перелетах через несколько часовых поясов, что может стать причиной различных нарушений сна, аффективных расстройств и других патологических состояний. Рецепторы для мелатонина имеются на клеточной мембране практически всех органов и тканей, но наибольшая их плотность в ЦНС, особенно в гипоталамусе.

Показания. Нарушения сна, особенно при сменной работе и длительных перелетах; депрессивные состояния.


Осложнения. Утренняя сонливость, отеки в первую неделю приема, головная боль, диспепсия, кожные высыпания.

Противопоказания. Аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, лейкоз, эпилепсия, СД, беременность, лактация.

## ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ

### Гормональные препараты щитовидной и паращитовидной желез

Щитовидная железа играет важную роль в организме, выделяя гормоны *лиотиронин* (*трийодтиронин*) и *тироксин*, которые усиливают окислительные процессы (катаболическое действие) в организме, повышают основной обмен, участвуют в регуляции жирового и водного обмена. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции роста и развития организма. Они влияют на формирование мозга, костной ткани и других органов и систем. При недостаточной функции щитовидной железы у детей нарушается рост, замедляется обмен веществ и умственное развитие (кретинизм). У взрослых гипофункция щитовидной железы проявляется снижением основного обмена и температуры тела, отечностью кожи, ожирением

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

и др. (микседема). При недостаточном поступлении в организм йода, необходимого для синтеза гормонов щитовидной железы, развивается эндемический зоб. При этом щитовидная железа увеличена в размерах, но количество гормонов в ней снижено.

Для лечения гипопункции щитовидной железы применяют *тиреоидин* (высушенные и обезжиренные щитовидные железы крупного рогатого скота), ее гормоны - *триподтиронин*, *тироксин* и комбинированные препараты (*тиреотом*, *новотирал* и др.). Дозу препаратов увеличивают постепенно до достижения эутиреоидного состояния. При передозировке может появиться тахикардия, потливость.

Механизм действия:

1.  $T_3$  связывается с рецепторами-белками на клеточной мембране, что повышает поступление в клетку глюкозы и аминокислот.

2.  $T_3$  проникает внутрь клетки и взаимодействует с цитоплазматическим связывающим белком (ЦПБ) и остается в виде свободной фракции. Далее  $T_3$  взаимодействует с рецепторами на ядерном хроматине или митохондриях. В ядре комплекс  $T_3$  — рецептор приводит к повышению активности РНК-полимеразы и транскрипции ДНК, отсюда повышение синтеза и-РНК и повышение синтеза белков-ферментов, что в свою очередь сопровождается повышением активности клетки. В митохондриях  $T_3$  оказывает прямое влияние на энергетический обмен.

3.  $T_3$  оказывает прямое влияние на мембранную  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФ-азу, повышая транспорт  $Na^+$  и  $K^+$  и утилизацию  $O_2$ .

4.  $T_3$  повышает число адренорецепторов и их активность. В низких дозах  $T_3$  и  $T_4$  проявляют анаболический эффект, в высоких — катаболический. При недостатке гормонов в детском возрасте развивается кретинизм (врожденная патология), а у взрослых — микседема.

Показания. Кретинизм; хронический тиреоидит Хашимото; оперативное удаление щитовидной железы; эндемический, спорадический зоб; заболевания гипоталамуса или гипофиза; при назначении антитиреоидных веществ: ПАСК, амиодарона, препаратов Li. Микседема; диффузный токсический зоб (с антитиреоидными препаратами); синдром дыхательных расстройств у новорожденных; гипервитаминоз А.

Осложнения. Обострение ИБС, сердечной недостаточности, мерцательной аритмии; повышенная возбудимость, обострение СД, слабость, утомляемость, диарея, остеопороз, аллергические реакции.

В С-клетках щитовидной железы образуется *тирокальцитонин* - гормон, снижающий уровень

кальция в крови и способствующий фиксации его в костях с одновременным ослаблением резорбции последних. Применяют его препарат - *кальцитонин (кальцитрин)*. Он активизирует репаративные процессы в костной ткани при медленном сращении переломов, остеопорозе, пародонтозе.

*Кальцитонин* — гормон щитовидной железы, секретирующийся парафолликулярными клетками при низком содержании кальция во внеклеточной жидкости.

Действует подобно другим пептидным гормонам на уровне рецепторов мембраны и вторичных посредников, изменяющих активность клеток органов-мишеней:

1. Подавление резорбции костной ткани остеокластами. Остеогенез не восстанавливает — не способствует отложению фосфорно-кальциевых солей.


2. Понижает реабсорбцию в почках фосфатов, в меньшей степени  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ .

3. Снижение секреции гастрина и HCl в желудке, но повышение секреции  $Na^+$ ,  $K^+$ , Cl<sup>-</sup> и воды в кишечнике.

4. Снижает уровень ПГ и ТХА<sub>2</sub> (понижение активности циклооксигеназы) и проявляет анальгезирующий эффект.

Показания. Болезнь Педжета, остеопорозы, гипервитаминоз Д, миелома, костные



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

метастазы, ЯБ желудка и 12-перстной кишки, фантомные боли. Комбинируют с витамином Д и препаратами  $Ca^{2+}$ .

Осложнения. Малотоксичен; редко — аллергия; тошнота, рвота; полиурия; озноб, привыкание

Кальцитрин — лекарственная форма кальцитонина, получаемая из щитовидной железы свиней.

Цибакальцин — синтетический препарат кальцитонина человека.

Кальсарин и миакальцик — синтетические препараты кальцитонина лосося.

Гиперфункция щитовидной железы вызывает у человека развитие базедовой болезни, которая проявляется исхуданием, пучеглазием, дрожанием конечностей, повышением температуры тела и др. В таких случаях лечение направлено на угнетение функции щитовидной железы. Применяют препараты антитиреоидного действия: *тиамазол (мерказолил), калия перхлорат*. Механизм их действия различен. Для образования тироксина необходимо йодировать аминокислоту тирозин. Антитиреоидные средства могут нарушать этот процесс за счет подавления реакции окисления пероксидазой йонизированной формы йода; блокады конъюгации молекул йодтирозинов (мерказолил), тормозить синтез тиреотропного гормона передней доли гипофиза, нарушать высвобождения тиреоидных гормонов за счет снижения протеолиза тиреоглобулина (препараты йода). Анионные ингибиторы (перхлорат калия) нарушают захват йонизированной формы йода щитовидной железой.

При лечении антитиреоидными средствами возможно угнетение кроветворения.

У больных, страдающих гипертиреозом, с осторожностью следует применять адреналин и другие катехоламины, что обусловлено повышенной чувствительностью к ним этих лиц.

$\beta$ -блокаторы предупреждают развитие тахикардии, фибрилляции предсердий, гипертензии, угнетая симпатические влияния тиреотоксикоза.

#### Гормоны паращитовидных желез

Паращитовидные железы секретируют *паратгормон* полипептид, включающий 83 аминокислоты. Секретируется при низком содержании  $Ca^{2+}$  в крови. Основное действие паратгормона - влияние на обмен кальция и фосфора: повышается содержание кальция в крови за счет увеличения его реабсорбции в канальцах почек и всасывания в кишечнике, снижается уровень фосфата. При гиперпродукции, передозировке или длительном применении кальций откладывается в мягких тканях и вымывается из костей, способствуя развитию остеопороза; возможно возникновение патологических переломов. Паратгормон в виде паратиреоидина получают из паращитовидных желез скота, назначают при гипопаратиреозе, а также для купирования острого приступа тетании, при обязательном сочетании с внутривенным медленным введением 10% раствора кальция хлорида. При повторных инъекциях необходимо контролировать уровень кальция в крови, чтобы не вызвать интоксикацию. Паратгормон, повышая концентрацию кальция в крови, вызывает уменьшение проницаемости клеточных мембран и препятствует развитию отеков.


Осложнения: При передозировке — гиперкальциемия, редко — остеопороз.

На обмен кальция оказывает влияние гормон околоушных желез - *паратин*, который способен стимулировать рост и развитие зубов и скелета, активируя процессы минерализации твердых тканей.

При его недостаточности нарушается минерализация дентина. Паротин способствует заживлению поврежденных тканей пародонта, ускоряет пролиферацию эпителия и регенерацию соединительной ткани.

#### Гормоны поджелудочной железы и их синтетические аналоги

##### Гормоны поджелудочной железы

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

1. Инсулин — анаболический и депонирующий гормон.
2. Глюкагон — гипергликемический фактор, усиливающий распад гликогена.
3. Соматостатин — универсальный ингибитор секреторных клеток.
4. Панкреатический полипептид — полипептид, усиливающий процессы пищеварения.

Поджелудочная железа выделяет два гормона: инсулин и глюкагон, оказывающих разнонаправленное действие на уровень глюкозы в крови. Основные физиологические эффекты инсулинов: углеводный обмен: повышение транспорта глюкозы через клеточные мембраны; депонирование глюкозы в виде гликогена; угнетение гликогенолиза и превращение аминокислот в глюкозу. Липидный обмен: повышение образования и депонирования триглицеридов; торможение превращения жирных кислот в кето-кислоты; понижение активности внутриклеточной липазы. Белковый обмен: повышение транспорта аминокислот через клеточную мембрану; повышение синтеза белков; понижение превращения аминокислот в кето-кислоты.

При недостаточной продукции инсулина развивается сахарный диабет - тяжелое заболевание, проявляющееся повышением уровня сахара в крови и появлением его в моче, нарушением окислительных процессов (с накоплением кетоновых тел), нарушением липидного обмена и развитием сосудистой патологии (диабетические ангиопатии). Углеводный голод клеток (инсулинозависимых тканей), нарушение электролитного баланса и кетоацидоз вызывает развитие тяжелого проявления сахарного диабета – диабетической комы.

Антидиабетические средства — препараты инсулина и синтетические антидиабетические средства.

Инсулин - белок, состоящий из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. В настоящее время осуществлен синтез инсулина человека и животных, усовершенствован биотехнологический способ его получения (генно-инженерный инсулин). Инсулин используют при инсулинзависимом сахарном диабете со склонностью к кетоацидозу. Введение инсулина больным сахарным диабетом приводит к падению уровня сахара в крови и накоплению в тканях гликогена. Уменьшается глюкозурия и обусловленные ею полиурия и полидипсия. Нормализуется белковый и липидный обмен, что обуславливает снижение содержания азотистых оснований в моче. В крови и моче перестают определяться кетоновые тела.

Механизм действия инсулина. Инсулин взаимодействует с а-субстанцией специфических рецепторов, локализованных на мембранах клеток органов-мишеней: печени, мышц и жировой ткани. В результате повышается активность тирозинкиназы Р-субстанции рецептора и ускоряется фосфорилирование внутриклеточных белков-ферментов, определяющих развитие следующих эффектов, с учетом скорости их развития:


1. В первые секунды — ускорение транспорта глюкозы, ионов калия и фосфора, нормализация поляризации мембраны.

2. В первые минуты — повышение активности гексокиназы с повышением метаболизма глюкозы, повышение активности гликогенсинтетазы, регулирующей синтез гликогена; повышение активности ферментов, участвующих в образовании НАДФ, синтезе липидов и других веществ; понижение активности ферментов, тормозящих глюконеогенез, распад гликогена, липидов.

3. В последующие часы — инсулин освобождается от а-субстанции рецептора, которая возвращается на поверхность мембраны, а инсулин на уровне ядерного генома повышает синтез РНК и ДНК, митоз, на уровне рибосом повышает синтез белка.

Классификация инсулинов: короткого действия (инсулин, хоморап-пенфил), средней продолжительности действия (инсулин-семиленте, инсулин-ленте, хомофан), длительного действия (инсулин-ультраленте, хумулин-ультралонг).

Инсулины короткого действия вводятся в/в, в/м, п/к. Начало действия через 15—30

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

мин, максимум действия - через 1,5—2 ч, длительность действия - 4—6 ч. Средней продолжительности действия вводятся в/м, п/к. Начало действия через 1,5—2 ч, максимум действия - через 3—12 ч, длительность действия - 8—12 ч. Инсулины длительного действия вводятся в/м, п/к. Начало действия через 4-6 ч, максимум действия - через 8-18 ч, длительность действия – 20-30 ч.

Дозу рассчитывают индивидуально, учитывая тяжесть процесса. С целью уменьшения количества инъекций, после достижения компенсации, больных переводят на инсулин пролонгированного действия. Часто для лечения используют комбинации различных (по длительности действия) видов инсулина.

Показания к назначению: ИЗСД; ИНЗСД в комбинации с синтетическими гипогликемическими средствами; редко — истощение, фурункулез, шизофрения.

Препараты инсулина не лишены недостатков. Инсулин инактивируется в печени инсулиназой, что обуславливает недостаточную продолжительность его действия (4-6 ч). Инъекции инсулина весьма болезненны, на месте введения возможно возникновение инфильтратов. Инсулин и его пролонгированные формы могут вызывать аллергические реакции. К побочным эффектам относятся также липодистрофия или отложение подкожного жира в месте введения инсулина; «инсулиновые отеки»; ожирение; нарушение рефракции глаз.

При передозировке инсулина возможно развитие гипогликемической комы. При легкой степени гипогликемии ее можно компенсировать приемом сахара или пищи, богатой углеводами; при коме необходимо парентерально вводить глюкозу.

#### *Синтетические антидиабетические средства*

Классификация по химической структуре: производные сульфаниламочевины (толбутамид (бутамид), глибенкламид, хлорпропамид), производные бигуанида (глибутид (буформин), метформин (глюкофаж, глиформин)), псевдоолигосахарид (акарбоза).

#### *Производные сульфаниламочевины.*

**Механизм действия.** 1. Ускорение высвобождения инсулина из (3-клеток поджелудочной железы) 2. Подавление секреции глюкагона 3. Повышение чувствительности клеток-мишеней к инсулину.

**Показания:** СД II типа (ИНЗСД) при наличии выраженного дефицита эндогенного инсулина (комбинация с экзогенными инсулинами)

**Осложнения:** не рекомендуется детям. Диспепсия; аллергические реакции; обратимая лейкопения; тромбоцитопения; гипогликемия; антабусоподобное действие; холестаз; увеличение массы тела.

#### *Производные бигуанида.*

**Механизм действия:** 1. Стимуляция гликогенолиза в периферических тканях с ускорением удаления глюкозы из крови. 2. Угнетение глюконеогенеза в печени. 3. Замедление поглощения глюкозы из ЖКТ. 4. Понижение уровня глюкагона в плазме. 5. Повышение сродства инсулина к инсулиновому рецептору.


**Показания:** ИНЗСД, преимущественно лицам с тяжелыми формами ожирения (препараты понижают липогенез и повышают процессы липолиза, понижают уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови; не снижают уровень глюкозы у здоровых людей и СД II типа после ночного голодания).

**Осложнения:** анорексия, тошнота, рвота, диарея, лактоацидоз (при нарушении функции почек, печени, сердечной недостаточности); повышение АД, тахикардия; редко — дефицит витамина В<sub>12</sub>.

#### *Псевдоолигосахарид (акарбоза).*

**Механизм действия:** обратимая блокада сx-гликозидазы, фермента, превращающего сложные углеводы в простые сахара в ЖКТ.

**Показания:** СД I и II типа.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<b>Осложнения:</b> диарея, метеоризм, боли в кишечнике.		
<b>Занятие № 27.</b>		
<b>ФАРМАКОЛОГИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ (ЧАСТЬ 2).</b>		

**Цель занятия.** Изучить фармакологию стероидных гормональных препаратов, а также возможность управления уровнем обменных процессов, функциями внутренних органов и систем при эндокринной патологии и нарушениях неэндокринной природы и иммунитета.

**Вопросы для самоподготовки:**


1. Препараты женских половых гормонов, классификация. Их биологическая роль в организме, фармакодинамика и показания для применения. Антагонисты средств данной группы препаратов.
2. Противозачаточные средства. Классификация и препараты. Особенности фармакодинамики, фармакокинетики и показаний к применению различных групп противозачаточных средств.
3. Препараты мужских половых гормонов, фармакодинамика и показания к применению. Антиандрогенные препараты (блокаторы андрогенных рецепторов, ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы), их применение.
4. Анаболические стероиды, влияние на белковый обмен, показания для применения, побочные эффекты.
5. Биологический ритм активности глюкокортикоидов, его регуляция, действие на организм.
6. Показания, к применению глюкокортикоидов. Побочные эффекты, возникающие при применении данной группы препаратов, их профилактика и коррекция.
7. Минералокортикоиды: фармакодинамика и фармакокинетика, показания к применению.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средств\*:**

Беклометазон	Преднизолон	Тестостерона пропианат
Дезоксикортикостерона ацетат	Прогестерон	Тестэнат
Дексаметазон	Ретаболил	Эстрадиола дипропионат
Диане-35	Сигетин	Флутамид
Оксипрогестерона капронат	Тамоксифена цитрат	

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 19, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) для стимуляции родовой деятельности; 2) при привычном выкидыше; 3) средство с эстрогенной активностью; 4) средство с гестагенной активностью; 5) средство с андрогенной активностью; 6) для лечения мужского климактерия; 7) при острой надпочечниковой недостаточности; 8) для лечения женского климактерия; 9) при хронической надпочечниковой недостаточности; 10) средство при половом инфантилизме у мужчин; 11) при недостаточной функции яичников; 12) при ревматизме; 13) при инфекционном неспецифическом полиартрите; 14) при остеопорозе; 15) для потенцирования снотворных средств; 16) анаболический стероид.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		Таблица 19
Список препаратов для выписывания рецептов		
Препарат	Лекарственная форма	
Преднизолон (Prednisolonum)	Таблетки по 0,001 (0,005) г	
Преднизолон гемисукцинат (Prednisoloni hemisuccinas)	Ампулы, содержащие по 0,025 г порошка	
Эстрон (фолликулин) (Oestronum)	Ампулы по 1 мл 0,05% (0,1%) масляного р-ра	
Прогестерон (Progesteronum)	Ампулы по 1 мл 1% и 2,5% масляного р-ра	
Метилтестостерон (Methyltestosteronum)	Таблетки по 0,005 (0,01) г	
Ретаболил (Retabolil)	Ампулы по 1 мл 5% масляного р-ра	

### ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Важную роль в организме выполняют надпочечные железы. Мозговой слой надпочечников выделяет норадреналин и адреналин, преимущественно повышающие сосудистый тонус и частоту сердечных сокращений. Адреналин является также контринсулярным гормоном и вследствие активации распада гликогена вызывает повышение уровня глюкозы в крови. В корковом слое надпочечников образуются глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны.

Гипофункция коркового вещества надпочечников сопровождается мышечной слабостью, гипогликемией, гипоазотемией. При этом окраска кожи темнеет – «бронзовая болезнь». При гиперфункции наблюдается развитие гипергликемии, повышение артериального давления, ожирение (синдром Иценко-Кушинга).

#### ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

К данной группе препаратов относят: 1) естественные глюкокортикоиды (*гидрокортизон (кортизол, кортизон), гидрокортизон-ацетат*) и 2) синтетические аналоги глюкокортикоидов (*преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, синаflan, флуметазона пивалат, бетаметазон, беклометазон и др.*).


Выделение глюкокортикоидов регулируется передней долей гипофиза, секретирующей адренокортикотропный гормон.

Все глюкокортикоиды оказывают сильное противовоспалительное, противоаллергическое, противошоковое и иммунодепрессивное действие.

Механизм действия глюкокортикоидов связывают с их способностью взаимодействовать с цитоплазматическим комплексом, состоящим из глюкокортикоидного рецептора и белка. Далее белок высвобождается, а комплекс гормон-рецептор транспортируется в ядро и вызывает экспрессию или депрессию матричной РНК, что влияет соответствующим образом на синтез белков, ферментов, нуклеиновых кислот.

Фармакологические эффекты.

1. *Противовоспалительный.* В первую очередь он связан со способностью противовоспалительных стероидов ингибировать с помощью белка липокортина активность фермента фосфолипазы А<sub>2</sub>. Этот фермент участвует в гидролизе мембранных фосфолипидов, освобождая арахидоновую кислоту, являющуюся субстратом для синтеза провоспалительных медиаторов — простагландинов и лейкотриенов. Таким образом, СПВС предупреждают выработку основных медиаторов, обеспечивающих экссудативную фазу воспаления

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

(простагландины, гистамин, брадикинин и др.). Кроме того, они улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления и стабилизируют клеточные и субклеточные (лизосомальные) мембраны, что предупреждает выход агрессивных протеаз, которые способны индуцировать воспалительную реакцию, следовательно, препятствует альтерации и распространению воспалительного процесса.

За счет угнетения активности гиалуронидазы глюкокортикоиды способны тормозить стадию экссудации воспаления. Тормозя пролиферацию соединительной ткани, подавляя синтез белков и процессы лимфопоэза, они способны угнетать фазу пролиферации.

Антипролиферативный эффект противовоспалительных стероидов связан с ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления и торможением деления фибробластов. Они также подавляют синтез мукополисахаридов и этим ограничивают связывание тканями воды и белков плазмы, попавших вместе с экссудатом в очаг ревматического воспаления. В результате снижается интенсивность фибриноидной фазы ревматического воспаления, а затем и гиалиноза. Препараты этой группы угнетают активность коллагеназы — протеолитического фермента, разрушающего интерстициальный коллаген и вызывающего деструкцию костей при ревматоидном артрите.

Итак, СП ВС подавляют все 3 фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию.

2. *Иммунодепрессивный.* Главным образом он связан со способностью СПВС уменьшать количество Т-лимфоцитов (хелперов) в крови, что снижает их влияние на В-лимфоциты и выработку иммуноглобулинов. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают синтез и увеличивают катаболизм компонентов комплементарной системы; блокируют рецепторы для иммуноглобулинов и т.п.


При воспалении инфекционного генеза препараты глюкокортикоидов целесообразно сочетать с antimicrobial терапией, учитывая их способность подавлять иммунную систему.

### 3. *Пермиссивный.*

Противошоковое действие глюкокортикоидов обусловлено участием их в регуляции сосудистого тонуса, так как под их влиянием увеличивается количество рецепторов к физиологически активным веществам (катехоламинам и др.), повышается чувствительность сосудов к катехоламинам, что приводит к повышению артериального давления и снижению гиповолемии.

4. *Метаболический.* Глюкокортикоиды влияют на все виды обмена веществ: углеводный, белковый, жировой и минеральный. Препараты способствуют синтезу и отложению гликогена в печени и мышцах, повышают уровень глюкозы в крови за счет глюконеогенеза и снижают поступление глюкозы в клетки. Утилизация аминокислот для глюконеогенеза приводит к торможению биосинтеза белка и усилению его катаболизма, что в конечном итоге способствует снижению регенераторных процессов, угнетению лимфоидной ткани и подавлению образования иммунных тел. Они повышают катаболизм мышечных белков, белков слизистых оболочек; уменьшают образование белка, связывающего кальций, соматомединов; вызывают атрофию тимуса и т.д. В то же время глюкокортикоиды способствуют синтезу ферментов печени, фибриногена, эритропоэтина, липомодулина, сурфактанта и т.п. По-разному влияют эти препараты и на жировой обмен: повышают липолиз жира на конечностях и, наоборот, способствуют его откладыванию в верхней части туловища и на лице. Наконец, под влиянием СПВС за счет минералокортикоидной активности в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек синтезируется пермеаза, фермент, задерживающий натрий и воду в организме. За счет минералокортикоидной активности глюкокортикоиды способствуют увеличению выведения кальция и калия.

Типичными представителями природных глюкокортикоидов являются *гидрокортизон* и *кортизон*. Гидрокортизон оказывает выраженное и многообразное действие на организм: повышает уровень глюкозы в крови, угнетает синтез белка, вызывает перераспределение жира.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

За счет минералокортикоидной активности задерживает натрий и воду, усиливает выделение калия и кальция, артериальное давление при этом повышается. Препарат обладает противовоспалительным, противоаллергическим и иммунодепрессивным действием. Способен угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по принципу обратной связи), что сопровождается недостаточностью коры надпочечников, особенно при резкой отмене препарата. Другие глюкокортикоиды представляют аналоги и производные естественных гормонов. Отличаются по активности и способности всасываться.

*Преднизолон* - дегидрированный аналог гидрокортизона. По противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза, меньше влияет на водно-солевой обмен, менее выражены и побочные эффекты.

*Дексаметазон* - один из наиболее активных глюкокортикоидов (примерно в 30 раз активнее гидрокортизона) со слабо выраженным действием на водно-солевой обмен.

Кратность назначения: гидрокортизона — 4 раза в день; преднизолон и метилпреднизолон — 2—3 раза в день; триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон — 1 раз в сутки. В то же время синтетические глюкокортикоиды, находясь дольше в крови и тканях, сильнее угнетают по принципу отрицательной обратной связи систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников.

Широкое распространение получили лекарственные формы глюкокортикоидов для местного применения. Однако, учитывая, что они при всасывании могут оказывать побочные эффекты, в клинической практике нашли применение их фторированные производные, не способные всасываться (*флуоцинолона ацетонид*, *флуметазона нивалат*). Следует отметить, что эти препараты способны снижать сопротивляемость кожи и слизистых, что может привести к суперинфекциям, поэтому рационально сочетание их с антибиотиками: флуоцинолона ацетонид с неомицином (*Синафлар*), флуметазон с неомицином (*Локакортен*).

Показания к применению: болезнь Аддисона, надпочечниковая недостаточность; угрожающие

жизни больного состояния: шок, коллапс, ИМ, астматический статус, отек легких, отек мозга, коматозное состояние, оказывают антитоксическое действие. Острый лейкоз, лимфома, миелома. БА, болезнь Крона, ревматическая полимиалгия, нефротический синдром, красная волчанка. Дополнительное средство при злокачественных новообразованиях.

Глюкокортикоиды также применяют для заместительной терапии при соответствующей эндокринной патологии.

Различают три вида глюкокортикоидной терапии:


- возмещающая;
- супрессорная;
- фармакодинамическая.

1. Возмещающая терапия глюкокортикоидами. Необходимость в такой терапии возникает при надпочечниковой недостаточности.

После выведения больного из острого состояния по индивидуальному режиму дозирования глюкокортикоиды вводят с учетом их суточного ритма образования (2/3 дозы — в 7—8 ч утра и 1/3 — в 14—15 ч). При стрессе — дозу увеличивают в 2—5 раз.

2. Супрессорная терапия глюкокортикоидами. Этот вид терапии применяют при простой форме врожденной дисфункции коры надпочечников — адено-генитальном синдроме (дефиците фермента 21-гидроксилазы). Цель данной терапии: 1) уменьшить секрецию АКТГ гипофизом и уменьшить секрецию андрогенов надпочечниками. Обычно берут препараты с минералокортикоидной активностью — гидрокортизон. Назначают внутрь в 3—4 приема, причем большую часть препарата дают на ночь, чтобы по принципу отрицательной обратной связи предотвратить пик выброса АКТГ.

Режим дозирования подбирают индивидуально таким образом, чтобы уровень 17-

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

гидрокортикоидов в моче оставался нормальным.

3. Фармакодинамическая терапия глюкокортикоидами. Этот вид терапии используют при лечении воспалительных и аллергических процессов.

*Долговременная фармакодинамическая терапия.* Иногда используют для лечения заболеваний с хроническим течением. Продолжаться такая терапия может годами.

При этом используют дозы немного превышающие физиологические (2,5—10 мг/сут). Назначают внутрь с учетом циркадианного ритма освобождения глюкокортикоидов из надпочечников. Темпы отмены глюкокортикоидов при этом виде терапии очень медленные.

Во время лечения возможен переход от одного вида фармакодинамической терапии к другому.

Нежелательные эффекты. Длительное назначение глюкокортикоидов сопровождается возникновением осложнений у 50—80% больных.

Синдром Иценко—Кушинга; угнетение иммунитета и снижение резистентности к инфекционным заболеваниям; нарушение процессов регенерации, остеопороз, переломы; стероидная язвенная болезнь; ГБ, обострение СД; склонность к тромбообразованию; катаракта; тератогенность; задержка роста у детей. *Клиническая картина гиповитаминозов*, так как глюкокортикоиды ускоряют биотрансформацию витаминов D, A, E, B<sub>6</sub> и других.

При длительном назначении препаратов этой группы нужно помнить о возможности угнетения функции надпочечников. При резкой их отмене возможны тяжелые нарушения жизнедеятельности вплоть до летального исхода. Поэтому при назначении глюкокортикоидов используют индивидуальный подбор доз, постепенный переход на поддерживающие дозы. Отмену препаратов производят постепенно, медленно снижая их дозы.

#### МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Группа стероидных гормонов, преимущественно влияющих на водно-солевой обмен.

*Классификация:*

1. Естественные гормоны: альдостерон, 11-дезоксикортикостерон.

2. Синтетические препараты минералокортикоидов: дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА), дезоксикортикостерона триметилацетат.

Органы-мишени: эпителий дистальных канальцев нефрона, слюнные и потовые железы, слизистые оболочки ЖКТ, гладкая мускулатура сосудов.

Механизм действия. Минералокортикоиды проникают в клетки органов-мишеней и связываются со специфическим цитоплазматическим белком, образуя комплекс гормон — рецептор, который транспортируется в ядро, где соединяется с регуляторными белками, определяющими синтез нуклеиновых кислот и белков — переносчиков ионов. В результате повышается реабсорбция натрия в дистальном отделе нефрона; в слабой степени повышается секреция K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>; повышается реабсорбция Na<sup>+</sup> в потовых, слюнных железах, через слизистую ЖКТ; повышается поляризация мембран ГМ сосудов и их чувствительность к катехоламинам.

Показания: болезнь Аддисона; артериальная гипотензия с ортостатическими нарушениями; редко — миастения, адинамия.

Осложнения: отеки; повышение АД; гипокалиемия.

#### ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ И АНТАГОНИСТЫ


Половые железы (семенники и яичники), а также желтое тело и плацента вырабатывают гормоны.

Женские половые гормоны (эстрогены, гестагены)

*Эстрогены*

Женские половые гормоны эстрогены обеспечивают развитие женского организма (развитие половых органов, формирование вторичных половых признаков, психических



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

функций, подготавливают матку к имплантации оплодотворенной яйцеклетки).

*Классификация эстрогенных препаратов:*

1. Стероидные препараты естественных эстрогенов: эстрон (фолликулин), эстрадиола дигидропропионат

2. Стероидный полусинтетический препарат эстрогенов: этинилэстрадиол

3. Синтетический эстрогенный препарат нестероидной структуры: синэстрол

Органы, продуцирующие эстрогенные гормоны: фолликулы яичников; плацента.

Органы-мишени: влагалище, матка, маточные трубы, молочные железы, гипофиз, большинство клеток организма.

Физиологическая роль: половое созревание и развитие вторичных половых признаков; рост мускулатуры матки и развитие эндометрия. На уровне печени — повышают синтез II, VII, IX, X факторов свертывания крови, плазминогена, синтез трансферрина, транскортин, синтез белков, связывающих тиреоидные и половые гормоны, понижают выработку холестерина; повышают уровень в крови ЛПВП, понижают ЛПНП; повышают выработку антител и активность фагоцитов; повышают чувствительность к инсулину, стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, способствуют задержке фосфорно-кальциевых солей в костной ткани.

Механизм действия. Эстрадиол проникает в клетку, где связывается с белком-переносчиком и поступает в ядро. Комплекс рецептор—гормон связывается с эстрогенэффекторными элементами гена, регулирует образование специфической и-РНК, повышает синтез белков.

Стероидные препараты естественных эстрогенов назначают только в/м, этинилэстрадиол назначают внутрь, синэстрол назначают внутрь и в/м.

Не уступая по активности природным, синтетические эстрогены более стойки, поэтому их можно применять перорально.

Показания: аменорея первичная и вторичная; дисменорея, климактерические нарушения; функциональные маточные кровотечения, эндометриоз; остеопороз в период менопаузы; роды — в сочетании с родостимулирующими средствами; внутриутробная асфиксия плода; рак предстательной железы у мужчин; рак молочной железы — только у женщин старше 60 лет; составная часть контрацептивов.

Осложнения. Карцинома матки и молочной железы; гиперменорея; тошнота, рвота, анорексия (у 60-70 %); головная боль, головокружение, депрессия; отеки; повышение АД; тромбоэмболия; геморрагический синдром; аллергические реакции; холестаза; гиперпигментация; феминизация мужчин.

Противопоказания. Злокачественные и доброкачественные опухоли половых органов и молочных желез в репродуктивном возрасте; склонность к маточным кровотечениям; мастопатия; воспалительные заболевания женских половых органов; тромбоэмболия; сердечная недостаточность;

ГБ; тяжелые нарушения функции печени и почек.


*Антиэстрогенные препараты*

Антиэстрогенные препараты (кломифен, тамоксифен) — синтетические препараты нестероидной структуры.

*Механизм действия:* блокада рецепторов эстрогенных гормонов и подавление эффектов эстрогенов. Но при длительном приеме по типу обратной связи возбуждаются рецепторы гипоталамуса и гипофиза с высвобождением ФСГ и ЛГ — увеличение размеров яичников и их функции: лечение бесплодия у женщин (кломифен) и лечение рака опухоли молочной железы (тамоксифен).

*Гестагены (прогестины)*

Гестагены являются гормонами желтого тела, они вызывают активную пролиферацию

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

желез эндометрия, способствуя имплантации яйцеклетки, угнетают сократительную активность матки (в том числе снижают ее чувствительность к окситоцину).

#### *Классификация гестагенных препаратов*

1. Естественный гестагенный препарат (получают синтетически): прогестерон — назначают в/м.

2. Синтетические гестагенные препараты — производные прогестерона: оксипрогестерона капронат — назначают в/м.

3. Синтетические гестагенные препараты — производные тестостерона: норгестрел, норэтистерон (норколут), норэтиндрон и прегнин назначают внутрь.

Органы-мишени: яичники, влагалище, матка, маточные трубы, молочные железы, гипофиз, большинство клеток организма.

Физиологическая роль: прогестерон обеспечивает нормальное течение менструального цикла. Гестагены способствуют трансформации эндометрия, подготовке его к имплантации и последующему развитию оплодотворенной клетки; тормозят развитие других яйцеклеток в яичниках и их выделение; снижают чувствительность матки к окситоцину, ее двигательную активность; стимулируют секрецию защитной слизи влагалищем и шейкой матки (вместе с эстрогенами), способствуют развитию секреторного аппарата молочной железы; повышают базальный уровень инсулина; способствуют депонированию глюкозы в печени; повышают выведение  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и задерживают в организме  $\text{K}^+$ ; оказывают центральное угнетающее и слабое снотворное действие.

Механизм действия. Прогестерон действует подобно эстрадиолу и проявляет свои эффекты на уровне транскрипции генов.

Прогестерон и оксипрогестерона капронат назначают в/м. Производные тестостерона назначают внутрь.

Показания: первичная дисменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; эндометриоз; климактерические расстройства; ускоренное половое созревание у детей; рак тела матки, молочной железы, простаты; пероральная контрацепция.

Осложнения: прибавка в весе; изменения либидо; гипоменорея; аменорея; гинекомастия у мужчин; крапивница; повышение АД; тошнота, боли в области желудка; провокация скрытых форм СД.

#### *Мужские половые гормоны*

Мужские половые гормоны (андрогены) ответственны за формирование мужских половых органов, вторичных половых признаков, влияют на рост и развитие организма, сперматогенез и половую активность мужчин.

#### *Классификация:*

1. Естественный гормон — *тестостерон*.


2. Полусинтетические андрогенные препараты - *метилтестостерон*

3. Синтетические андрогенные препараты: *тестостерона пропионат, тестостерона энантат, метилтестостерон*.

Органы-мишени: семенные пузырьки, эпидидимис, предстательная железа, выносящие протоки, половой член, мошонка, кожа и все клетки организма.

Физиологическая роль. Половое созревание и развитие вторичных половых признаков; регуляция сперматогенеза и потенции; активация роста тканей тела; закрытие эпифизарных зон роста костей; повышение мышечной массы (выраженный анаболический эффект и снижение катаболического эффекта); увеличение продукции эритроцитов.

Механизм действия. Тестостерон может проникать во все клетки организма, но только в клетках-мишенях он превращается в дигидротестостерон, который связывается с цитоплазматическим рецептором, образуя андроген-рецепторный комплекс, переносимый в ядро и на уровне ДНК влияющий на синтез специфических белков-ферментов и других

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

функциональных белков.

При пероральном назначении полусинтетические препараты более стойки.

Показания: препубертантный гипогонадизм; мужское бесплодие; мужской климакс; функциональные маточные кровотечения у женщин старше 45 лет; рак молочной железы или яичников; остеопорозы; анемии; аденома предстательной железы в начальной стадии.

Осложнения: маскулинизация; задержка натрия; отеки; холестаз; аспермия; импотенция; гиперплазия простаты.

#### *Антиандрогены*

*Классификация:*

1. Флутамид — блокатор андрогенных рецепторов.
2. Финастерид — ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы, ускоряющей образование дигидротестостерона.

Антиандрогены показаны при гиперплазии простаты, гиперсексуальности у мужчин, гирсутизме у женщин.

#### АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

*Анаболические стероиды* — синтетические препараты близкие по структуре к андрогенам, обладающие выраженными анаболическими свойствами, но слабой андрогенной активностью.

К анаболическим стероидам относятся *метандиенон (метандростенолон), нандролон (феноболин, ретаболил)*. Они были синтезированы на основе мужских половых гормонов. Практически не обладая андрогенной активностью, они активируют белковый синтез, увеличивают массу скелетных мышц, способствуют задержке кальция в костях, стимулируют процессы заживления. Положительное влияние анаболических стероидов на белковый обмен связывают с задержкой в организме азота, серы, фосфора и активизацией синтеза аминокислот.

Анаболические стероиды широко применяются в медицинской практике при послеоперационном истощении, тяжелых инфекциях, инфаркте миокарда, остеопорозах, отставании роста у детей, замедленном срастании переломов, после лучевой терапии и др. Наиболее активным препаратом этой группы является ретаболил.


Среди побочных эффектов анаболических стероидов нужно отметить способность задерживать натрий и воду, нарушать функции печени (гепатотоксичность), вызывать вирилизм.

#### *Гормональная контрацепция*

В зависимости от состава и метода введения гормональные контрацептивы подразделяются на 5 групп:

- комбинированные оральные прогестины (КОК): моно-, двух-, трехфазные;
- чистые прогестагены (мини-пили);
- инъекционные (пролонгированные);
- подкожные имплантанты;
- посткоитальные контрацептивы.

Комбинированные оральные прогестины представляют комплекс эстрогенного и гестагенного компонентов, представленных в различных соотношениях. В качестве эстрогенного компонента чаще используется этинилэстрадиол, реже — местранол. В зависимости от входящего в препарат прогестагена принято выделять 3 поколения КОК. Препараты первого поколения содержат производные 19-нортестостерона (норэтинодрел, норэтистерона ацетат), второго поколения — министеренол, левоноргестрел, норгестрел, третьего поколения — дезогестрел, гестоден, норгестимат, ципротерона ацетат. Гестагенные компоненты, входящие в препараты III поколения, не обладают андрогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов, не способствуют увеличению массы тела женщины, не

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p><del>создают риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. КОК последнего поколения</del></p>		
<p><del>являются</del></p>		
<p><del>низкодозированными препаратами и содержат от 20 до 35 мкг эстрогенного и 50-150 мкг гестагенного компонента.</del></p>		

~~В зависимости от компонентов и их дозы КОК обладают преимущественно эстрогенным, гестагенным, андрогенным, антиандрогенным и анаболическим действием, а также структурой побочных реакций. В связи с различным биологическим действием КОК необходимо руководствоваться принципом индивидуального подбора препарата для контрацепции.~~

~~Механизм контрацептивного действия КОК основан на подавлении овуляции в результате ингибирующего действия препаратов на гипоталаму-гипофизарно-яичниковую функцию, изменении характера цервикальной слизи, эндометрия, препятствующих проникновению сперматозоида к яйцеклетке и имплантации зиготы.~~

~~Большая часть КОК содержат в каждой таблетке одинаковое количество эстрогена и гестагена (монофазные препараты), для большей имитации физиологических колебаний секреции стероидов в яичниках созданы препараты с различным соотношением эстрогенов и гестагенов, принимаемых в первой половине, середине и второй половине цикла.~~

~~К двухфазным препаратам относятся антеовин и секвостат, к трехфазным – трирегол, тризистон, триквилар, тринордиол, триновум, милване.~~

~~Помимо контрацептивного, синтетические прогестины оказывают также терапевтическое действие при нарушениях менструальной функции, функциональных кистах яичников, предменструальном и климактерическом синдромах, воспалительных заболеваниях матки и придатков в стадии разрешения, эндокринном бесплодии, реабилитации после внематочной беременности, акне, жирной себорее, гирсутизме.~~

~~Противопоказания к применению ОК подразделяются на абсолютные и относительные.~~

~~Абсолютные: беременность, тромбоземболические заболевания, поражение сосудов головного мозга, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, тяжелые нарушения функции печени.~~

~~Относительные: гепатит в анамнезе, эпилепсия, гипертензия, тяжелый сахарный диабет, ревматический порок сердца, гиперлипидемия, тяжелые заболевания почек, варикозное расширение вен, ожирение, гиперпролактинемия, активное курение.~~


~~При выборе метода контрацепции подросткам следует учитывать рекомендации ВОЗ, регламентирующие применение молодежью низко- и микродозированных КОК, содержащих не более 35 мкг эстрогена и высокоселективные гестагены – дезогестрел, гестоден, норгестимат. К низкодозированным препаратам относятся фемоден, силест, марвелон, регулон, к микродозированным – мерсилон, новинет, логест.~~

~~В репродуктивном возрасте женщинам могут рекомендоваться препараты с различным содержанием эстрогенов и гестагенов, причем следует учитывать не только контрацептивные возможности КОК, но и необходимость достижения какого-либо лечебного эффекта (нарушения менструального цикла, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия). Возможно применение моно- и многофазные КОК.~~

~~У женщин в пременопаузе при выборе контрацептивного препарата следует учитывать необходимость сохранения метаболических процессов в физиологических пределах, профилактики климактерического синдрома и старения женщины.~~

~~Препаратами выбора для женщин старше 40 лет являются микродозированные КОК (новинет, логест, мерсилон) или гестагенные препараты – мини-пили.~~

~~Все КОК принимаются в течение 21-28 дней менструального цикла весь период жизни, когда требуется предотвращение нежелательной беременности.~~

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>Мини-пили (МП) – препараты, содержащие только микродозы прогестагенов от 30 до 500 мкг, назначаемых в течение менструального цикла.</p>		
<p>Механизм контрацептивного действия МП состоит в подавлении овуляции вследствие ингибирующего действия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, повышении вязкости цервикальной слизи, снижении пролиферативных изменений эндометрия, препятствующих</p>		

имплантации зиготы, замедлении миграции зиготы по маточной трубе.

Мини-пили рекомендуется назначать юным кормящим женщинам (микролют, эксклютон, фемулен), при гиперпластических процессах и наличии противопоказаний к КОК у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе (континуин, микронон, неогест, экстралютон, оврет, микровал), для послеродовой и послеабортной контрацепции.

Инъекционным контрацептивом, используемым в клинической практике, является Депо-провера, содержащий только медроксипрогестерона ацетат в дозе 150 мг. Препарат не имеет эстрогенного и андрогенного компонента.

Механизм контрацептивного эффекта сложен и соответствует таковому влиянию чистых гестагенных препаратов МП.

Депо-провера вводится в/м один раз в 3 месяца для создания депо гестагена. Он обладает высокой контрацептивной активностью и удобен в применении, оказывает лечебное действие при гиперпластических процессах эндометрия и молочных желез.

Депо-провера преимущественно используется для послеабортной и послеродовой контрацепции.

Побочными действиями Депо-провера являются ациклические кровянистые выделения, аменорея, прибавка в весе, иногда отсроченное восстановление фертильности.

Подкожные имплантанты представлены препаратом фирмы Leiras, содержащим левоноргестрел в шести полиметилсилоксановых капсулах по 36 мг в каждой под названием «норплант».

Механизм действия препарата соответствует таковому при использовании других гестагенных противозачаточных препаратов – МП и Депо-провера.

Норплант вводится под кожу предплечья с помощью троакара, капсулы располагаются веером. Контрацептивный эффект обеспечивается в течение пяти лет. Капсулы извлекаются из-под кожи через 5 лет.

Обычно назначается женщинам, не планирующим беременность в течение ближайших пяти лет, либо закончившим репродуктивную функцию, не желающим воспользоваться хирургической стерилизацией. Норплант следует предлагать женщинам сразу после 40 лет, особенно при эндометриозе, миоме матки, гиперпластических процессах эндометрия.


**Посткоитальные контрацептивы** используются для экстренной контрацепции после полового акта без предохранения от беременности, изнасиловании, нарушении целостности презерватива, смещении диафрагмы, экспульсии ВМС.

Цель экстренной контрацепции – предотвращение беременности на этапе овуляции, оплодотворения имплантации, механизм заключается в десинхронизации менструального цикла.

Возможно применение эстрогенов, высокодозированных эстроген-гестагенных препаратов, гестагенов, антигонадотропинов, антипрогестинов.

Эстрогеновая посткоитальная контрацепция (микрофоллин 0,5 по 1 таблетке в течение 5 дней после коитуса) высокоэффективна, но имеет высокую частоту побочных реакций (тошнота, рвота, гиперкоагуляция), в связи с чем применяется редко.

Высокодозированные КОК (нон-овлон, овидон, гравистат) назначаются по 2 таблетки в первые 12 часов после незащищенного полового акта, прием повторяют через 12 часов в дозе 2 таблетки. Эффект в виде кровянистых выделений достигается через двое суток после

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
использования КОК.		
<p>Наибольшее распространение имеет препарат постинор, содержащий 0,75 мг левоноргестрела. Препарат принимается двукратно с перерывом в 12 часов в первые 48-72 часа после полового контакта. Метод имеет высокую эффективность и менее выраженные побочные симптомы, нежели при приеме КОК.</p>		

Даназол принимают дважды или трижды по 400-600 мг с интервалом в 12 часов. Побочные симптомы незначительны, данные об эффективности не очень убедительны.

Мифепристон – синтетический антипрогестин, производное норэтистерона. Прием в середине цикла предотвращает овуляцию, в лютеиновой фазе – препятствует имплантации или прерывает беременность в ранние сроки. Мифепристон назначают в дозе 600 мг однократно в течение 72 часов после полового контакта или по 200 мг с 23 по 27 дни менструального цикла. При наступлении нежелательной беременности мифепристон может использоваться в течение 5 недель после полового контакта.


### Занятие № 28. ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ.

**Цель занятия.** Изучить фармакодинамику и фармакокинетику противовоспалительных средств и лекарственных средств, влияющих на иммунные процессы.

#### Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация ненаркотических анальгетиков. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков. Показания и противопоказания к применению ненаркотических анальгетиков.
2. Механизм обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия ненаркотических анальгетиков.
3. Фармакодинамика, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты неопиоидных анальгетиков преимущественно центрального действия (производных парааминофенола). Острое отравление парацетамолом, меры помощи.
4. Осложнения при лечении ненаркотическими анальгетиками и механизм их возникновения.
5. Иммуностимулирующие препараты, фармакодинамика и показания для применения. Особенности применения препаратов интерферонов и интерферогенов для стимуляции иммунных процессов.
6. Классификация средств, влияющих на иммунную систему. Препараты.
7. Классификация противоаллергических средств. Препараты.
8. Механизм противоаллергического действия глюкокортикоидов. Применение.
9. Классификация и топография гистаминовых рецепторов.
10. Классификация блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, их сравнительная оценка. Применение, побочные эффекты.
11. Принцип действия и применения кромолин-натрия и кетотифена.
12. Применение адреномиметиков и бронхолитиков миотропного действия при анафилактических реакциях.
13. Иммунодепрессивные свойства цитостатических средств.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие**

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<b>лекарственные средства*:</b>		
Анаферон	ИРС-19	
Арбидол	Кагоцел	
Амиксин	Ксефокам	
Ацетилсалициловая кислота	Ксизал	
Беталейкин	Лоратадин	
Декскетопрофен	Немисулид	
Диклофенак	Мелоксикам (Мовалис)	
Димедрол	Парацетамол	
Ибупрофен	Роферон А	
Интеферон-альфа-2а	Суперлимф	
Имудон	Тонзилгон	
	Эриус	

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 20, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) блокатор Н<sub>1</sub>-рецепторов; 2) для лечения аутоиммунных заболеваний; 3) при пересадке органов и тканей; 4) для купирования астматического статуса; 5) функциональный антагонист гистамина; 6) иммуномодулирующее средство; 7) при острой аллергической реакции; 8) иммунодепрессант.

Таблица 20


Димедрол (Dimedrolum)	Ампулы по 1 мл 1% р-ра, таблетки по 0,05 г
Дипразин (Diprazinum)	Ампулы по 2 мл 2,5% р-ра, драже по 0,025 (0,05) г
Азатиоприн (Azathioprinum)	Таблетки по 0,05 г
Тималин (Thymalinum)	Флаконы, содержащие по 0,01 г порошка
Преднизолон (Prednisolonum)	Таблетки по 0,001 (0,005) г

### Иммунитет

Понятие иммунитета произошло от латинского *immunis*. Его значение ещё до нашей эры медики понимали, как «находящийся под хорошей защитой, устойчивый к заразной болезни». Защита от инфекций – одно из главных предназначений иммунитета и в современном понимании.

Иммунитет = распознавание + разрушение + удаление их организма всего «чужеродного». «Чужеродными» для организма являются микроорганизмы, ядовитые соединения растительного и животного происхождения, погибшие или переродившиеся клетки самого организма. «Чужое» может проникать из вне (бактерии, простейшие, грибы, вирусы, аллергены) или образовываться в самом организме (опухолевые, переродившиеся, погибшие клетки).

Стало очевидным, что положительное действие разных лекарственных веществ (ЛВ)

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>можно объяснить их способностью повышать общую сопротивляемость организма</p>		
<p>(неспецифический иммунитет), а также влиять на специфические иммунные реакции.</p>		

~~Повышение общей сопротивляемости организма может наблюдаться, например, под влиянием ряда стимулирующих препаратов (кофеин, элеутерококк и др.), витаминов (ретинол, аскорбиновая кислота, витамины группы В и др.). Способность дибазола стимулировать иммунные процессы была впервые показана Н.В. Лазаревым. Им же было обнаружено стимулирование иммунных процессов производными пиримидина (метилурацил, пентоксил). Иммуностимулирующим действием обладают производные нуклеиновой кислоты (пентоксил, натрия нуклеинат), а так же биогенные препараты (спленин, церулоплазмин, энкад, и др.), препараты микробного и дрожжевого происхождения. Особенно важным стало в последние годы изучение иммунологических свойств в эндогенных соединениях, образуемых самим организмом (лимфокипов), препараты антител, природные и рекомбинантные интерфероны, синтетические препараты и др.~~

Специфический иммунный ответ начинается с поглощения антигена антигенпрезентирующей клеткой. В роли антигенпрезентирующей клетки выступает макрофаг или дендритная клетка. Внутри антигенпрезентирующей клетки происходит расщепление антигена до антигенных пептидов. Образующийся антигенный пептид связывается с молекулами МНС (МНС-Major Histocompatibility Complex, главный комплекс гистосовместимости). Затем антигенный пептид в комплексе с молекулами МНС выходит на поверхность антигенпрезентирующей клетки для контакта с Т-лимфоцитом.


Комплекс антигенный пептид + МНС связывается с антигенраспознающим рецептором (СД 4<sup>+</sup>) Т-хелперов прекурсоров.

Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов имеет сигнальный комплекс СД3. СД3 гликопротеин способствует передаче сигнала в Т лимфоцит после взаимодействия комплекса антигенный пептид +МНС, запуская процесс активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Кроме того, активации (СД 4<sup>+</sup>) т-хелпера прекурсора способствует интерлейкин-1 (IL-1), выделяемый антигенпрезентирующей клеткой. Активированные (СД 4<sup>+</sup>) Т-хелперы прекурсоры подвергаются дифференцировке и из них образуются Т-хелперы (О). Т-хелперы (О), в свою очередь, дифференцируются в Т-хелперы 1 и Т-хелперы 2. Т-хелперы 1 типа выделяют интерлейкин -2 (IL-2). IL-2 является аутокринным цитокином и стимулирует интерлейкиновые рецепторы, вызывая пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. В результате образуются (СД 8<sup>+</sup>) цитотоксические Т-лимфоциты или Т-лимфоциты-киллеры. Они уничтожают клетки, зараженные вирусами и опухолевые клетки и клетки чужеродных тканей. Они могут уничтожать клетки трансплантата при пересадке органов. Т-хелперы 1 типа, выделяя IL-2 и γ-интерферон, активируют естественные киллеры. Они разрушают опухолевые клетки. Все это называется клеточным иммунитетом. А вот Т-хелперы 2 типа выделяют IL-4, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. В результате образуются плазматические клетки, которые выделяют иммуноглобулины. Иммуноглобулины М и G оказывают антибактериальное действие, иммуноглобулины А и Д участвуют в иммунных реакциях покровных тканей, а иммуноглобулины Е взаимодействуют с антигеном на поверхности тучных клеток, что приводит к развитию аллергических реакций.


Выделяют два класса молекул МНС. Молекулы МНС 1 класса представляют внутриклеточные антигены (антигены вирусов, опухолей, внутриклеточных бактерий и др.) (СД 8<sup>+</sup>) цитотоксическим Т-лимфоцитам, а молекулы МНС 2 класса представляют внеклеточные антигены (СД 4<sup>+</sup>) Т-хелперам.

На поверхности Т-лимфоцитов имеются специфические СД-антигены (от англ. clusters of differentiation – кластеры, группы дифференцировки) – гликопротеиновые молекулы, выявляемые с помощью меченых моноклональных антител. Т-лимфоциты, имеющие на своей поверхности гликопротеин СД 4, распознает МНС 2 на антигенпрезентирующих клетках. Т-




Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
лимфоциты, имеющие на своей поверхности гликопротеин CD 8, называются (CD 8 <sup>+</sup> ) цитотоксическими Т-лимфоцитами. Гликопротеин CD 8 распознает МНС I на клетках-мишенях и антигенпрезентирующих клетках.		
<b>Классификация иммуномодуляторов по В.В. Юшкову</b>		


<b>Иммунорегуляторные пептиды</b>			<b>Препараты антител</b>		
<b>Т-иммуномиметики</b>			<b>Имуноглобулины</b>		
Естественные пептиды					
<b>МНН</b>	<b>Торговое наименование</b>	<b>Эффекты</b>	<b>МНН</b>	<b>Торговое наименование</b>	
			<b>Эффекты</b>		
Тимуса экстракт		Тактивин	Имуноглобулин человека нормальный	Имбиоглобулин	
Иммуномодулирующий			Имуностимулирующий для в/в введения	Иммуновенин	
Тимуса экстракт		Тималин	Интраглобин		Хумаглоб
Иммуномодулирующий			Октагам		
Вилозен					
Миелопид					
Тимоптин					
Тимоген					
Тимозин-альфа					
Тимостимулин					
<b>Цитокины</b>					
<b>Интерлейкины</b>					
Естественные интерлейкины					
Интерлейкин 1b		Беталейкин	<b>Препараты сверхмалых доз антител</b>		
Иммуномодулирующий					
<b>Рекомбинантные интерлейкины</b>			нет МНН Анафер		
Интерлейкин-2		Ронколейкин	Иммуномодулирующий Противовирусный		
Иммуномодулирующий					
Альдеслейкин		Пролейкин	<b>Препараты моноклональных антител</b>		
Иммуномодулирующий			Паливизумаб	Синагис	Противовирусный
Противоопухолевый					
<b>Интерфероны</b>			Инфликсимаб Ремикейд		
Препараты природных интерферонов			Ритуксимаб Мабте		
Интерферон альфа-2	Интерферон	Противовирусный	Противоопухолевый		
лейкоцитарный	Иммуномодулирующий		Иммунодепрессивный		
человеческий	Противоопухолевый		Противовоспалительный		
Локферон	Противовирусный		Этанерцепт	Энбрел	
Иммуномодулирующий			Базиликсимаб	Симулект	
Противоопухолевый			Омализумаб		Ксол
			Антиаллергический		
			<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
			Натрия		
			Иммуностимулирующий		
			рибонуклеат Ридостин Противовирусный		
			Противопротозойный		
<b>Рекомбинантные интерфероны</b>			Дезоксирибо-		
Интерферон альфа-2		Реаферон	нуклеинат		
Иммуностимулирующий			Противовоспалительный		
Противовирусный			натрия	Деринат	Регенерирующий
			Иммуномодулирующий		

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

Противоопухолевый	<b>Иммунорегуляторы синтетического происхождения</b>	
Гриппферон Иммуностимулирующий		
Противовирусный		
Противовоспалительный	Аминодигидро-фталафиндион	Галав
Виферон Иммуномодулирующий		
Противовирусный	Иммуномодулирующий натрия	
Инфагель Противовирусный	Противовоспалительный	
Иммуностимулирующий		
Противоопухолевый		
Противогерпетический	Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия	Глутокс
Кипферон Иммуномодулирующий	Иммуномодулирующий Цитопротекторный	
Противовирусный	Инозин пранобекс	
Противоопухолевый	Изопринозин Иммуностимулирующий	
	Противовирусный	
Интерферон альфа-2a	Роферон-А	
Иммуностимулирующий	Азоксимера бромид	
Противоопухолевый	Полиоксидоний Иммуномодулирующий	
Противовирусный	Антитоксический	
	Пидотимод	Имунори
	Иммуномодулирующий	
	Глатирамера ацетат	
	Копаксон Тева Иммуномодулирующий	
	Альфа-глутамил-триптофан	
	Тимоген Иммуномодулирующий	
Интерферон альфа-2b	Альтевир	Противовирусный
Интрон А	Иммуномодулирующий	
Пэгинтерферон альфа-2b		
Пегасис	Противоопухолевый	
	Аргинил-альфа-Иммуномодулирующий	Имуноф
	спартил-	
	Гепатопротекторный	Антиоксидантны
	лизил-валил-	
	тирозил-аргинин	
Интерферон бета-1a	Ребиф	Противовирусный
Авонекс	Противоопухолевый	
Иммуномодулирующий		
	Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат	
	Иммуномодулирующий	
	Гепон Противовирусный	
	Противогрибковый	
	Противовоспалительный	
	Ранозаживляющий	
Интерферон бета-1b	Бетаферон	
Иммуностимулирующий	<b>Препараты бактериального происхождения</b>	
Противовирусный	<b>Естественные бактериальные препараты</b>	
Противоопухолевый		
Интерферон ¥	Ингарон	Противовирусный
Противоопухолевый		
Иммуностимулирующий		
Противотуберкулезный	Лизатов бактерий смесь	
	Бронхо-мунал	
	ИРС-19	
	Имудон Иммуномодулирующий	

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

<b>Индукторы интерферона</b>	Рибомунил	
<b>Природные индукторы интерферона</b>	Бронхо-Ваксом	
Гистидин-глицин-валин-	Уро-ваксом	
серин-глицин-гистидин-	Рузам	Антиаллергический
глицин-глутамин-гистидин-	Иммуномодулирующий	
глицин-валин-гистидин- глицин Аллокин-альфа Противовирусный Иммуностимулирующий	<b>Полусинтетические бактериальные препараты</b> Глюкозаминил мурамилдипептид Ликоп Иммуномодулирующий	
нет МНН Панавир Противовирусный Иммуностимулирующий	<b>Препараты растительного происхождения</b> <b>Монопрепараты растительного происхождения</b>	
нет МНН Кагоцел Противовирусный Иммуностимулирующий	Препараты эхинацеи Эхинацеи пурпурной травы сок Иммуно	
<b>Синтетические индукторы интерферона</b>	Иммуностимулирующий	
Тилорон Амиксин Противовирусный Иммуномодулирующий	Противовоспалительный Иммунал Иммуностимулирующий	
Оксодигидро- акридинилацетат натрия Неовир Противовирусный Иммуностимулирующий	Эхинацеи пурпурной травы Эхинацеи настоек Иммуностимулирующий Противовоспалительный Доктор Тайс Иммуностимулирующий настойка Эхинацеи Антисептический	
Метилфенилтиометил- диметиламинометил- гидроксидброминдол Арбидол Противовирусный карбоновой кислоты Иммуностимулирующий	нет МНН Иммунома Иммуностимулирующий Противовирусный	
этиловый эфир	Комплексные растительные препараты	
Меглюмина акридонацетат Циклоферон Иммуностимулирующий Противовирусный Противовоспалительный	нет МНН Тонзилгон Иммуномодулирующий Противовоспалительный Противовирусный	
нет МНН Моликсан Гепатопротекторный Иммуномодулирующий Противовирусный	<b>Иммунодепрессанты</b> Метотрексат Метотрекс Иммунодепрессивный Противоопухолевый Цитостатический	
нет МНН Полудан Противовирусный Иммуномодулирующий	Азатиоприн Азатиопр Иммунодепрессивный	
<b>Препараты комплексов цитокинов</b>	Циклофосфамид	
нет МНН Суперлимф Иммуномодулирующий Противовоспалительный Репаративный Противовирусный Антимикробный	Циклофосфамид Иммунодепрессивный Противоопухолевый Микофенолата мофетил Селлсепт Иммунодепрессивный	
нет МНН Аффинолейкин Иммуномодулирующий	Пимекролимус Элид Иммунодепрессивный	
	Эверолимус Сертик Иммунодепрессивный Тимодепрессин Тимодепрессин Иммунодепрессивный	

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<b>б) Рекомбинантные</b> <b>ТИМОЗИН АЛЬФА (THYMOSIN ALFA)</b> Фармакотерапевтическая группа - иммуностимуляторы		
<b>Фармакологическое действие:</b>		

Иммуномодулирующее действие; молекулярный механизм действия тимозина альфа не выяснен полностью; действие препарата основано на воздействии на маркеры и функциональную активность лимфоцитов, наблюдается как *in vivo*, так и *in vitro*; препарат индуцирует маркеры дифференциации зрелых Т-клеток в лимфоцитах и постдифференциальную активность в индукции лимфокинов и рецепторов лимфокинов на лимфоцитах периферической крови (PBL) усиливает функцию Т-клеток, увеличивая эффективность созревания Т-клеток и их способность продуцировать цитокины, интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерлейкин-3 (ИЛ-3) после активации митогенами или  $\alpha/\gamma$  (Антиген) и регулирует и увеличивает экспрессию высокоаффинного рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2R), увеличивает активность естественных киллерных клеток и усиливает ответ  $\alpha/\gamma$  (антитело) на Т-клеточнаязависимая  $\alpha/\gamma$  (Антиген), у больных, которые были серопозитивными по наличию поверхностного  $\alpha/\gamma$  (Антиген) ВГВ (вирусный гепатит В) в течение не менее 6 месяцев с повышенным уровнем сывороточной АЛТ (Аланинаминотрансфераза) терапия тимозином альфа может вызвать вирусную ремиссию и нормализацию сывороточных аминотрансфераз; терапия препаратом приводит к потере HBsAg в некоторых чувствительных больных.

#### **Показания:**

ВГВ (вирусный гепатит В) у пациентов старше 18 лет с компенсированной болезнью печени и репликацией вируса ВГВ (вирусный гепатит В) (ДНК HBV-серопозитивных) в составе комбинированной терапии с интерфероном для лечения хр. (Хронический) ВГС (вирусный гепатит С).

#### **Применения:**

При ВГВ (вирусный гепатит В) - можно применять как монотерапию так и в сочетании с интерфероном; вводится п /к по 1,6 мг (900 мкг/м<sup>2</sup>) дважды в неделю, с 3-4-дневными промежутками между инъекциями; терапия длится от 6 до 12 месяцев без перерывов, для пациентов с массой тела менее 40 кг - 40 мкг /кг, при ВГС (вирусный гепатит С) рекомендуется при использовании в составе комбинированной терапии с интерфероном - 1,6 мг (900 мкг/м<sup>2</sup>) п /к (подкожное введение), 2 раза в неделю в течение 12 месяцев, для пациентов с массой тела менее 40 кг - по 40 мкг /кг препарат нельзя применять в /м (внутримышечно) или в /в (введение).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами не выявлено.

Беременность: Назначать только когда в нем есть четкая необходимость

Лактация: Не следует назначать.

Особенности применения у детей и пожилых людей:

дети до 12 лет Противопоказан.

Побочное действие при применении ЛС: не обнаружено.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату в анамнезе принудительная иммуносупрессия (например, при трансплантации), если потенциальная польза терапии четко преобладает потенциальный риск от ее применения, дети в возрасте до 18 лет


#### **Формы выпуска:**

Порошок для приготовления р-на для инъекций по 1,6 мг.

Информация для пациента: Если назначено домашнее лечение, пациента обеспечить специальным контейнером для ликвидации использованных шприцев и игл.

#### **Хранение:**

В холодном месте при температуре от 2 до 8С.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<b>IV. ЦИТОКИНЫ</b>		
<b>1) интерлейкины</b>		
а) Естественные		

#### **БЕТА-ЛЕЙКИН (Betaleukinum).**

Рекомбинантный аналог эндогенного человеческого интерлейкина-1.

#### **Фармакологическое действие:**

Оказывает иммуно- и гемостимулирующее действие.

#### **Применение:**

Применяют при лейкопениях, связанных с химио- и радиотерапией злокачественных опухолей, а также при иммунодефицитных состояниях на фоне гнойно-септических процессов, при хронических септических состояниях с явлениями анергии и после обширных хирургических вмешательств.

#### **Назначение:**

Вводят подкожно или внутривенно (капельно) для стимуляции лейкопоза в дозе 15—20 нг/кг и иммунитета — 5—8 нг/кг 1 раз в день в течение 5 дней, при необходимости курс повторяют через 2 нед. Для получения раствора для внутривенного введения содержимое ампулы растворяют в 1 мл растворителя и доводят общий объем до 100 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Продолжительность инфузии 2—3 ч.

#### **Побочные эффекты:**

При введении препарата могут наблюдаться повышение температуры тела, озноб, головная боль.

**Противопоказан** при септическом шоке и выраженной лихорадке.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизированный порошок для инъекционных растворов в ампулах по 0,05; 0,5 и 1 мг

#### **Хранение:**

Перечень Б. В защищенном от света месте при температуре от +4 до +6 °С.

#### **б) Рекомбинантные**

#### **РЕАФЕРОН (Reaferonum).**

Рекомбинантный альфа 2-интерферон, продуцируемый бактериальным штаммом псевдомонады или кишечной палочки, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого лейкоцитарного альфа 2-интерферона. Идентичен человеческому лейкоцитарному альфа 2-интерферону.

#### **Фармакологическое действие:**

Обладает противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью.

#### **Применение:**

Вирусные и опухолевые заболевания.

Эффективен при вирусном гепатите (для лечения гепатитов В и С). Назначают взрослым в комплексной терапии острого вирусного гепатита В (наиболее эффективен в начале желтушного периода - до 5-го дня болезни; при развившейся печеночной коме и холестатическом течении гепатита малоактивен).


В онкологии применяют при волосатоклеточном лейкозе, саркоме Капоши (на фоне СПИДа), хроническом миелолейкозе, раке почек и метастатической меланоме.

В офтальмологии препарат используется при вирусном конъюнктивите, кератите, увеите.

Имеются данные о применении реаферона в комплексной терапии рассеянного склероза.

#### **Назначение:**

Внутримышечно и подкожно, а в офтальмологической практике местно и субконъюнктивально.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
Для внутримышечного или подкожного введения содержимое флакона растворяют непосредственно перед применением в 1 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида, а для субконъюнктивального введения и инстилляций - в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида.		

При остром гепатите В вводят внутримышечно по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5-6 дней, затем - 1 раз в сутки 5 дней. При необходимости продолжают вводить по 1 000 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2 нед. Общая доза реаферона на курс лечения - 15 000 000- 20 000 000 МЕ.

При хроническом активном гепатите В вводят 1 000 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 1 мес, 2-3 курса с интервалом в 1-6 мес.

При хроническом гепатите Д назначают по 500 000- 1 000 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 1 мес, повторный курс через 1-6 мес.

При хроническом гепатите С вводят под кожу по 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. При недостаточном эффекте дополнительно применяют рибавирин (см.).

При волосатоклеточном лейкозе вводят ежедневно 3 000 000-6 000 000 МЕ в течение 2 мес. Поддерживающая доза - 3 000 000 МЕ 2 раза в неделю. На курс лечения 420 000 000-600 000 000 МЕ.

При хроническом миелолейкозе назначают по 3 000 000- 5 000 000 МЕ ежедневно (под кожу); в период ремиссии - по 6 000 000-9 000 000 МЕ в неделю<sup>3</sup>.

При раке (IV стадия) вводят по 3 000 000 МЕ ежедневно в течение 10 дней. Курсы (3-9 и более) повторяют с интервалом в 3 нед. Общее количество препарата 120 000 000- 300 000 000 МЕ и более.

При рассеянном склерозе вводят по 1 000 000 МЕ при пирамидном синдроме 3 раза, а при мозжечковом 1-2 раза в сутки в течение 10 дней, затем в той же дозе 1 раз в неделю в течение 5-6 мес.

При стромальном кератите и кератоиридоциклите назначают субконъюнктивально по 60 000 МЕ (в 0,3 мл растворителя) ежедневно или через день в зависимости от тяжести процесса. Курс лечения 15-25 инъекций, которые делают под местной анестезией 0,5% раствором дикаина. При конъюнктивите и поверхностном кератите закапывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 2 капли раствора сначала 6-8 раз, затем 3-4 раза в сутки. Курс лечения - около 2 нед.

#### **Побочные эффекты:**

Озноб, общее недомогание, повышение температуры тела ("гриппоподобное" состояние), кожные аллергические реакции (сыпь, зуд), лейко- и тромбоцитопения. При резко выраженных побочных явлениях инъекции прекращают. При местном применении (закапывание в конъюнктивальный мешок глаза) наблюдаются раздражение конъюнктивы, единичные фолликулы, отек конъюнктивы.

#### **Противопоказания:**


Аллергические заболевания, выраженные заболевания печени и почек, беременность. Применение при беременности допускается лишь в исключительных случаях - в связи с возможным риском для плода. При назначении реаферона женщинам детородного возраста необходимо пользоваться эффективными контрацептивными средствами. При кормлении грудью следует учитывать возможность выделения препарата с грудным молоком. У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями необходим периодический контроль ЭКГ.

#### **Форма выпуска:**

Сухое вещество во флаконах и ампулах по 500 000, 1 000 000, 3 000 000 и 5 000 000 МЕ в комплекте с ампулами с растворителем (вода для инъекций).

#### **Хранение:**

Список Б.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<b>РОФЕРОН А (Roferon A).</b> Рекомбинантный $\alpha$ -2a-интерферон, синтезируемый в культуре кишечной палочки. По действию и показаниям к применению близок к реаферону.		

**Назначение:**

Назначают внутримышечно и подкожно.

При волосатоклеточном лейкозе вводят по 3 000 000 МЕ в сутки в течение 16-24 нед; поддерживающая доза по 3 000 000 МЕ 3 раза в неделю.

При Т-клеточной лимфоме в первые 3 дня назначают по 3 000 000 МЕ, в 4-6-й дни - по 9 000 000 МЕ, в 7-84-й - по 18 000 000 МЕ; поддерживающая доза до 18 000 000 МЕ 3 раза в неделю.

**Побочные эффекты:**

"гриппоподобный" синдром, нарушение зрения, отеки, головокружение.

**Противопоказания:**

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, тяжелые нарушения системы кроветворения, функций печени и почек, заболевания ЦНС.

**Форма выпуска:**

Лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 3 000 000, 4 500 000, 6 000 000, 9 000 000 и 18 000 000 МЕ и в шприц- тубиках по 3 000 000, 4 500 000, 6 000 000 и 9 000 000 МЕ.

**Хранение:**

Список Б

**в) Индукторы интерферона**

**Природные:**

**КАГОЦЕЛ (Kagocel)**

**Фармакологическое действие**

Противовирусный препарат. Вызывает образование в организме позднего интерферона, являющегося смесью альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел характеризуется продолжительной (до 4-5 сут) циркуляцией интерферона в кровотоке. Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме препарата внутрь не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона. В сыворотке крови содержание интерферона достигает высоких значений лишь через 48 ч после приема препарата Кагоцел, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 ч.


Наибольшая эффективность при лечении препаратом Кагоцел достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в т.ч. и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции.

**Применение:**

Взрослым

Для лечения гриппа и ОРВИ назначают в первые 2 дня - по 2 таб. 3 раза/сут, в последующие 2 дня - по 1 таб. 3 раза/сут. Всего на курс продолжительностью 4 дня - 18 таб.

Профилактика гриппа и ОРВИ проводится 7-дневными циклами: 2 дня - по 2 таб. 1 раз/сут, перерыв в течение 5 дней. Затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса варьирует от 1 недели до нескольких месяцев.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
Для лечения герпеса назначают по 2 таб. 3 раза/сут в течение 5 дней. Всего на курс продолжительностью 5 дней - 30 таб.		
Детям от 6 лет и старше		
Для лечения гриппа и ОРВИ назначают в первые 2 дня - по 1 таб. 3 раза/сут, в последующие 2 дня - по 1 таб. 2 раза/сут. Всего на курс продолжительностью 4 дня - 10 таб.		

Профилактика гриппа и ОРВИ проводится 7-дневными циклами: 2 дня - по 1 таб. 1 раз/сут, перерыв в течение 5 дней, затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса - от 1 недели до нескольких месяцев.

#### **Передозировка:**

Лечение: при случайной передозировке рекомендуется назначить обильное питье, вызвать рвоту.

Лекарственное взаимодействие: При одновременном применении препарата Кагоцел с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками наблюдается аддитивный эффект.

#### **Побочные действия:**

Аллергические реакции.

#### **Показания:**

- профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше;
- лечение герпеса у взрослых.

#### **Противопоказания**

- беременность;
- детский возраст до 6 лет;
- повышенная индивидуальная чувствительность.

**Особые указания:** Для достижения лечебного эффекта прием препарата Кагоцел следует начинать не позднее 4-го дня от начала заболевания.

Кагоцел хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками.

#### **Форма выпуска:**

Таблетки по 12 мг

#### **Синтетические:**

#### **АМИКСИН (Amixin)**


Международное наименование: Тилорон (Tilorone)

**Фармакологическое действие:** Низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов альфа, бета и гамма. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник - печень - кровь через 4-24 ч. В лейкоцитах человека индуцирует синтез интерферона. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Эффективен в отношении возбудителей вирусного гепатита, герпесвирусов (в т.ч. цитомегаловирусов).

#### **Показания:**

У взрослых: вирусный гепатит А, В, С, герпетическая и ЦМВ-инфекция, комплексная терапия: инфекционно-аллергические и вирусные энцефаломиелиты (рассеянный склероз, лейкоэнцефалит, увеоэнцефалит), хламидийные инфекции урогенитального и респираторного



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
тракта; профилактика гриппа и др. ОРВИ. У детей старше 7 лет: лечение гриппа и др. ОРВИ.		
<b>Противопоказания:</b> Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 7 лет).		
<b>Побочные действия:</b> Аллергические реакции. Диспептические явления, кратковременный озноб.		

**Способ применения и дозы:**

Внутрь, после еды, с профилактической целью - по 125 мг 1 раз в неделю в течение 4-6 нед, с лечебной - по 125-250 мг/сут в течение 1-2 дней, затем по 125 мг через 48 ч. Курс лечения: грипп и др. ОРВИ у взрослых - 1 нед; гепатит А - 2-3 нед; гепатит В - 3-4 нед; герпетические, ЦМВ и хламидийные инфекции и их сочетания - 4 нед. Хронические вирусные гепатиты В и С, гепатиты-микст - по 250 мг 2 раза в неделю, курс лечения - 2-4 нед. Вторичные иммунодефициты и нарушения интерферонового статуса - по 125 мг 2 раза в неделю. Курс лечения - 2-4 нед. Рассеянный склероз - по 125 мг через 48 ч (всего 10 таблеток). Лечение гриппа и др. ОРВИ у детей старше 7 лет - по 60 мг в день в первые 2 дня, затем по 60 мг через 48 ч (всего 3-4 таблетки).

**Взаимодействие:** Совместим с антибиотиками, ЛС для лечения вирусных и бактериальных заболеваний.

**Форма выпуска:**

Таблетки, покрытые оболочкой, по 60 и 125 мг.

**АРБИДОЛ (Arbidolum).**

**Фармакологическое действие:** оказывает специфическое влияние на вирусы, обладает интерферониндуцирующей и иммуномодулирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, проявляет также антиоксидантное действие, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям.

**Применение:**

Назначают в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе, вызванном вирусами гриппа типа А и В, а также при острых респираторных заболеваниях (ОРВИ), в том числе осложненных бронхитом, пневмонией. Может применяться при вторичных иммунодефицитных состояниях.

**Применение:**

Принимают внутрь (до еды).

Для профилактики гриппа и ОРВИ (при контакте с больными) назначают взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 г в сутки, детям 6-12 лет - по 0,1 г ежедневно в течение 10-14 дней; в период эпидемии гриппа, ОРВИ и для предупреждения обострений бронхита и рецидивирующего герпеса взрослым и детям старше 12 лет - по 0,2 г, детям 6-12 лет - по 0,1 г каждые 3-4 дня в течение 3 нед.


С лечебной целью назначают взрослым и детям старше 12 лет, больным гриппом и ОРВИ, осложненными пневмонией, с ослабленным иммунитетом - по 0,2 г, детям 6-12 лет - по 0,1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней, затем в тех же дозах 1 раз в неделю в течение 3-4 нед; взрослым и детям старше 12 лет с хроническим бронхитом и рецидивирующей герпетической инфекцией - по 0,1 г 3 раза в сутки, детям 6-12 лет - по 0,1 г 1 раз в 3 дня в течение 3-4 нед (в тяжелых случаях взрослым и детям старше 12 лет - по 0,2 г 3 раза в сутки, детям 6-12 лет - по 0,1 г 3 раза в сутки в течение 5 дней, затем в тех же дозах 1 раз в неделю в течение 3-4 нед).

Имеются данные о применении арбидола для профилактики инфекционных послеоперационных осложнений - по 0,2 г (взрослым) в течение 2 дней до операции, затем со 2-го по 5-й день после операции.

**Форма выпуска:**

таблетки и капсулы по 0,05 и 0,1 г.

**Хранение:**

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
Список Б		
<b>3) ПРЕПАРАТЫ КОМПЛЕКСОВ ЦИТОКИНОВ</b>		
<b>СУПЕРЛИМФ (Superlimf)</b>		
<b>Фармакологическое действие:</b>		

Суперлимф оказывает местное противовоспалительное действие, стимулирует функциональную активность фагоцитов (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (интерлейкин1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов. Влияние на фагоциты обусловлено повышением внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>. Суперлимф регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов; обладает также антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций.

#### **Показания:**

Лечение раневых процессов различной этиологии, сопровождающихся воспалением, нарушением репарации и локальных иммунных механизмов: гнойные раны, трофические язвы, вялотекущие раны у больных с иммунодефицитными состояниями, послеоперационные раны (в т.ч. раны матки и передней брюшной стенки), раны промежности (профилактика гнойно-воспалительных осложнений). Травмы глаза, комплексное послеоперационное лечение глаукомы с целью профилактики избыточного рубцевания.

#### **Противопоказания:**

Гиперчувствительность, глубокие свищи.

#### **Побочные действия:**

Обострение воспалительных явлений в области патологического процесса (в начале лечения, в течение 1-2 дней), что не требует прекращения курса лечения.

#### **Способ применения и дозы:**

Суперлимф принимают внутрь (перед применением препарат растворяют в 1 мл 0.9% растворе NaCl в течение 1-2 мин). Раствор может храниться в течение 24 ч при температуре 6+4 град.С. При лечении гнойных, медленно заживающих ран и трофических язв на рану (после первичной обработки необходим хороший контакт с поверхностью раны) наносят 0.5-1 мл (0.05-0.1 мг) раствора ежедневно 1-2 раза в сутки, курс - 5-10 дней (при необходимости - 20-30 сут). Для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений после кесарева сечения содержимое 1 ампулы (0.1 мг) растворяют в 200 мл 0.9% раствора NaCl и вводят в область послеоперационного шва на матке и в полость матки через катетер. После корригирующих операций на промежности содержимое 1 ампулы (0.1 мг) растворяют в 20 мл 0.9% раствора NaCl и орошают раневую поверхность во время и после операции 1 раз в сутки в течение 5 дней. При лечении проникающих ранений роговицы, после противоглаукомных операций Суперлимф назначают в виде инстилляций по 1 кап 3-5 раз в сутки в течение 20 дней, при необходимости курс лечения может быть повторен через 3-6 мес.


#### **Формы выпуска:**

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для наружного применения в ампулах 0,1 мг по 5 шт. в упаковке.

### **АНАФЕРОН (Anaferon)**

#### **Фармакологическое действие:**

При профилактическом и лечебном применении Анаферон оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Эффективен в отношении вирусов гриппа (в т.ч. гриппа птиц), парагриппа, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (лабиальный герпес, генитальный герпес), других герпес-вирусов (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз), энтеровирусов,

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>вируса клещевого энцефалита, ротавируса, коронавируса, калицивируса, аденовируса, РС (респираторно-синтициального) вируса. Снижает концентрацию вирусов в пораженных тканях, влияет на систему эндогенных интерферонов и сопряженных с ними цитокинов, индуцирует образование эндогенных «ранних» интерферонов (ИФН <math>\alpha/\beta</math>) и гамма-интерферона (ИФН-<math>\gamma</math>).</p>		

Стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов, Т-хелперов (Тх), нормализует их соотношение. Обладает антимуtagenными свойствами.

**Показания к применению:**

- профилактика и лечение ОРВИ (в т.ч. гриппа);
- комплексная терапия инфекций, вызванных герпес-вирусами (инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, герпес);
- применение в составе комплексной терапии бактериальных инфекций.

**Противопоказания:**

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- дети и лица моложе 18 лет (показано применение препарата Анаферон детский).

**Способ применения и дозы:**

Сублингвально, разовая доза — 1 таблетка вне приема пищи (держат в рту до полного растворения).

В эпидемический сезон с профилактической целью — 1 табл. ежедневно в течение 1–3 мес.

При употреблении препарата для лечения и профилактики иммунодефицитных состояний, в комплексной терапии бактериальных инфекций — принимать по 1 табл. в день.

**Побочное действие:**

При использовании препарата по указанным показаниям и в указанных дозировках побочных действий не выявлено. Возможны реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата.

**Особые указания:**

В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы, либо при врожденной лактазной недостаточности.

**Форма выпуска:**

Таблетки для рассасывания по 0,003г

**VIII. ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**БРОНХО-МУНАЛ (Broncho-munal)**


**Действующее вещество:**

Лизаты бактерий [Haemophilus influenzae (Bacteriolysates [Haemophilus influenzae) + Streptococcus pneumoniae (Streptococcus pneumoniae) + Streptococcus viridans (Streptococcus viridans) + Streptococcus pyogenes (Streptococcus pyogenes) + Klebsiella pneumoniae (Klebsiella pneumoniae) + Klebsiella ozaenae (Klebsiella ozaenae) + Staphylococcus aureus (Staphylococcus aureus) + Moraxella catarrhalis] (Moraxella catarrhalis)] (Bacteriolysates [Haemophilus influenzae + Streptococcus pneumoniae + Streptococcus viridans + Streptococcus pyogenes + Klebsiella pneumoniae + Klebsiella ozaenae + Staphylococcus aureus + Moraxella catarrhalis])

**Фармакологическое действие:**

Иммуномодулирующий препарат бактериального происхождения. Модулирует иммунный ответ организма, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.

Уменьшает частоту и тяжесть инфекций, тем самым уменьшая необходимость применения антибиотиков.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

**Показания:**

- инфекционные заболевания дыхательных путей (в составе комплексной терапии в качестве иммуномодулирующего средства) у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет (для капсул 3.5 мг);
- инфекционные заболевания дыхательных путей (в составе комплексной терапии в качестве иммуномодулирующего средства) у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет (для капсул 7 мг);
- для профилактики рецидивирующих инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей (хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит).

**Назначение:**

Препарат принимают утром натощак по 1 капсул./сут. Если пациент/ребенок не может проглотить капсулу, рекомендуется ее вскрыть, а содержимое капсулы растворить в небольшом количестве жидкости (чай, молоко или сок).

Для профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей препарат применяют тремя 10-дневными курсами с 20-дневными интервалами между ними.

В остром периоде заболевания назначают по 1 капсул./сут до исчезновения симптомов заболевания, но не менее 10 дней. В последующие 2 мес возможно профилактическое применение препарата по 1 капсул. в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами.

Применение препарата Бронхо-мунал при беременности и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

**Побочные действия:**

В течение всего периода клинического применения препарата нежелательные эффекты регистрировались крайне редко.

*В отдельных случаях:* нарушения со стороны пищеварительной системы (боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея), повышение температуры тела.

**Противопоказания:**

повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

**Форма выпуска:**

**Капсулы** твердые желатиновые, содержимое капсул - порошок светло-бежевого цвета.

**ИРС-19 (IRS 19)**

**Действующее вещество:**

Лизатов бактерий смеси (Streptococcus pneumoniae, type I + Streptococcus pneumoniae, type II + Streptococcus pneumoniae, type III + Streptococcus pneumoniae, type V + Streptococcus pneumoniae, type VIII + Streptococcus pneumoniae, type XII + Haemophilus

**Фармакологическое действие:**


Повышает специфический и неспецифический иммунитет. Специфическая защита обусловлена локально образующимися антителами класса секреторных иммуноглобулинов типа А(IgA), препятствующими фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой. Неспецифическая иммунозащита проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов и увеличении содержания лизоцима.

**Показания:**

профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов; лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов (ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит) и др.; восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа и других вирусных инфекций; подготовка к плановому оперативному вмешательству на лор-органах и в послеоперационном периоде.

**Противопоказания:**

повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе; аутоиммунные

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

заболевания.

Не рекомендуется во время беременности

**Побочные действия:**

*Кожные реакции:* в редких случаях возможны реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек) и кожные эритемоподобные и экземоподобные реакции.

*Со стороны лор-органов и органов дыхания:* редко — приступы астмы и кашель.

Особые указания:

При назначении препаратов на основе бактериальных лизатов с целью иммуностимуляции больным бронхиальной астмой возможно появление приступов астмы. В этом случае рекомендуется прекратить лечение и не принимать препараты этого класса в будущем.

Способ применения и дозы:

*Интраназально*, путем аэрозольного введения 1 дозы (1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора). При распылении препарата нужно держать флакон в вертикальном положении и не запрокидывать голову.

**Форма выпуска:**

Спрей назальный 100 мл

**ИМУДОН (IMUDON)**

Таблетки для рассасывания, содержащие лиофилизированную смесь сухих бактерий (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis*, *Streptococcus pyogenes* (группа А), *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*) и дрожжей *Candida albicans*.

**Фармакологическое действие:**

Местно стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.

**Применение:**

Применяют для лечения и профилактики инфекций полости рта и глотки (фарингит, тонзиллит, глоссит, поверхностные и глубокие пародонтозы, пародонтит, стоматит, афтозный стоматит), инфекций и повреждений, связанных со стоматологией (изъязвления, вызванные зубными протезами, инфекции после удаления зубов, имплантации искусственных зубных корней), а также при подготовки к тонзилэктомии и после этого вмешательства.

**Назначение:**

Назначают пациентам старше 14 лет при острых воспалительных заболеваниях полости рта и глотки и обострении хронических заболеваний препарат по 8 таблеток в сутки. Таблетки рассасывают, не разжевывая, в полости рта, с интервалом не менее 1 часа. Курс лечения в среднем продолжается 10 дней. Для профилактики хронических воспалительных заболеваний полости рта и глотки Имудон принимают в дозе 6 таблеток в сутки, с интервалом около 2 ч. Длительность курса лечения в этом случае составляет 20 дней.

Детям в возрасте от 3 до 14 лет при лечении и профилактике воспалительных заболеваний полости рта и глотки Имудон назначают в дозировке 6 таблеток в сутки, с интервалом около 2 ч. Длительность курса лечения при острых заболеваниях составляет 10 дней, для профилактики хронических заболеваний - 20 дней.


**Побочные эффекты:**

Возможны диспепсические расстройства и кожные проявления.

**Противопоказания:** в детском возрасте до 3 лет. Использование при беременности и в период лактации не изучено, поэтому применять препарат в этот период не рекомендуется.

**Форма выпуска:**

таблетки для рассасывания по 50 мг лиофилизата (N 40).

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

## **ТОНЗИЛГОН (Tonzilgon)**

### **Фармакологические свойства**

Фармакологические свойства обусловлены биологически активными веществами, входящими в состав препарата. Тонзилгон® обладает противовоспалительным и антисептическим действием. Активные компоненты входящих в состав препарата ромашки, алтея и хвоща, способствуют повышению активности неспецифических факторов защиты организма. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и тысячелистника, танины коры дуба оказывают противовоспалительное действие и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей.

### **Показания:**

Острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит). Профилактика осложнений при респираторных вирусных инфекциях и как дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях.

### **Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, в частности, к растениям семейства сложноцветных, алкоголизм (в том числе после антиалкогольного лечения), детский возраст (до 1 года) - в связи с содержанием этилового спирта в препарате.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь. Капли для приема внутрь принимают в неразбавленном виде, некоторое время подержав во рту перед проглатыванием.

### **Побочное действие:**

Со стороны желудочно-кишечного тракта возможны: тошнота, рвота. Возможны аллергические реакции. При появлении признаков аллергической реакции следует прекратить прием препарата.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Комбинация с антибактериальными лекарственными средствами возможна и целесообразна. Взаимодействие с другими лекарственными средствами не описано.

### **Форма выпуска:**

Капли для приема внутрь. Во флакон темного стекла объемом 50 или 100 мл.

## **Занятие № 29.**


### **Заключительное занятие по разделу:**


## **«СРЕДСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА ТКАНЕВЫЙ ОБМЕН И ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ».**

**Цель занятия:** Систематизировать и закрепить знания по фармакологии лекарственных средств, влияющих на тканевой обмен, витаминов, гормонов (антигормонов); ферментных и антиферментных препаратов; средств, влияющих на иммунные процессы; средств, влияющих на кровь и кроветворение; препаратов натрия, калия, кальция и магния.

### **Вопросы:**

1. Классификация лекарственных средств, влияющих на кроветворение.
2. Средства, применяемые для лечения гипохромных анемий.
3. Принцип действия и показания к применению стимуляторов лейкопоэза. Препараты.
4. Классификация средств, угнетающих агрегацию тромбоцитов, по механизму действия. Препараты. Применение.
5. Гемостатические средства местного и резорбтивного действия. Препараты. Побочные эффекты, показания и противопоказания к их применению.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>6. Классификация антикоагулянтов. Механизм действия антикоагулянтов прямого действия, показания к их применению.</p>		
<p>7. Особенности фармакодинамики антикоагулянтов непрямого действия, показания к применению. Препараты.</p>		
<p>8. Симптомы передозировки антикоагулянтов прямого и непрямого действия. Меры помощи при этом. Применение цитрата натрия.</p>		
<p>9. Классификация и препараты средств, влияющих на фибринолиз. Механизм действия, побочные эффекты, показания и противопоказания к применению.</p>		
<p>10. Препараты, регулирующие кислотно-основной обмен.</p>		
<p>11. Биологическая роль, основные фармакологические свойства витамина группы В<sub>1</sub> (тиамин). Актуальность его применения в медицинской практике. Проявление гипервитаминоза.</p>		
<p>12. Фармакодинамика и фармакологические свойства витаминов В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>6</sub> (пиридоксин), РР (никотиновая кислота), показания и противопоказания для их применения. Проявление гипервитаминоза.</p>		
<p>13. Фармакодинамика и фармакокинетика цианокобаламина и фолиевой кислоты. Их влияние на обмен веществ, кроветворение, нервную систему. Побочные эффекты и показания для их применения.</p>		
<p>14. Проявление гипервитаминоза.</p>		
<p>15. Биологическая роль и фармакологические свойства аскорбиновой кислоты и рутина. Их влияние на проницаемость сосудистой стенки и тканевых мембран. Показания к их применению. Проявление гипервитаминоза.</p>		
<p>16. Биологическая роль (влияние на эпителиальные покровы, участие в синтезе зрительного пурпура) витамина А (ретинол). Показания к применению, побочные эффекты. Проявление гипервитаминоза.</p>		
<p>17. Механизм образования эргокальциферола и холекальциферола. Влияние их на обмен кальция и фосфора. Применение, побочные эффекты. Проявление гипервитаминоза.</p>		
<p>18. Фармакодинамика и фармакокинетика, побочные эффекты и показания для применения витамина К (филлохинон). Его роль в процессе свертывания крови. Синтетический заменитель филлохинона – викасол. Применение. Биологическая роль витамина Е (токоферол), его антиоксидантные свойства. Применение.</p>		
<p>19. Классификация, механизм действия, основные фармакологические и нежелательные эффекты, показания для применения основных представителей ферментных препаратов.</p>		
<p>20. Классификация антиферментных препаратов. Применение, побочные эффекты.</p>		
<p>21. Роль ионов натрия в организме, гипонатриемия и гипернатриемия. Изотонический, гипертонический и гипотонический раствор натрия хлорида. Их применение.</p>		
<p>22. Значение ионов калия для функции нервно - мышечной системы. Участие в передаче нервного возбуждения. Регуляция обмена калия. Препараты солей калия, их применение в медицинской практике.</p>		
<p>23. Физиологическая роль ионов кальция. Влияние на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, клеточную проницаемость. Регуляция кальциевого обмена. Препараты солей кальция, их применение.</p>		
<p>24. Роль ионов магния в организме. Гипомагниемия и гипермагниемия. Резорбтивное действие магния сульфата, применение.</p>		
<p>25. Антагонизм между ионами кальция и магния.</p>		
<p>26. Принципы регуляции функций эндокринных желез.</p>		
<p>27. Классификация гормональных препаратов гипоталамуса и гипофиза. Механизм действия, фармакологические и побочные эффекты, показания для их применения.</p>		
<p>28. Фармакодинамика и фармакокинетика препаратов щитовидной и паращитовидной желез, антигипертензивных средств. Особенности их фармакодинамики и показаний для применения,</p>		

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
побочные эффекты.		
29. Классификация препаратов инсулина и пероральных противодиабетических средств. Их механизм действия, фармакологические и побочные эффекты, показания к применению.		
30. Механизм действия, фармакологические эффекты, побочные эффекты, показания для применения глюкокортикоидов и минералкортикоидов.		

31. Препараты половых гормонов. Фармакодинамика и показания к применению половых гормонов. Антагонисты этих средств.

32. Фармакодинамика и фармакокинетика анаболических стероидов и противозачаточных средств. Классификация, показания для применения и их побочные эффекты.

33. Классификация, препараты, фармакодинамика и показания для применения средств, влияющих на иммунные процессы.

### Занятие № 30

#### АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА.

**Цель занятия:** На основе знаний патогенеза инфекционного процесса и фармакологии антисептиков и дезинфицирующих средств научиться назначать препараты для уничтожения микробов в окружающей среде, на поверхности кожи, и видимых слизистых оболочек. Изучить основные принципы химиотерапии, фармакологические свойства особенности действия и применения сульфамидных препаратов, нитрофуранов, 8-оксихинолинов, производных хинолина, фторхинолина, хиноксалина.


#### Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация антисептических и дезинфицирующих средств. Препараты.
2. Фармакологическая характеристика антисептиков групп галогенов, окислителей, кислот, щелочей и солей тяжелых металлов. Симптомы и помощь при отравлении солями тяжелых металлов, мышьяком, кислотами и щелочами.
3. Противомикробное действие и показания для применения антисептиков групп фенола, красителей, спиртов, альдегидов и детергентов.
4. Спектр, механизм противомикробного действия сульфаниламидных препаратов.
5. Классификация сульфаниламидных препаратов. Характеристика фармакодинамики и фармакокинетики препаратов каждой группы.
6. Показания и противопоказания для применения сульфаниламидов. Побочные эффекты, их профилактика и лечение.
7. Спектр, механизм и вид противомикробного действия, показания для применения и побочные эффекты производных нитрофурана.
8. Противомикробное действие, показания для применения противомикробных препаратов производных хинолона (нафтиридина, хиноксалина, производных 8-оксихинолина, 4-оксихинолина и фторхинолонов).

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Бактрим (бисептол)	Протаргол	Фуразолидон
Бланизол	Ртути окиси желтая	Фурацилин
Йодинол	Салазопиридазин	Хлоргексидин
Каля перманганат	Сульфадиметоксин	Церигель
Кислота налидиксовая (невиграмон)	Сульфален	Цинка сульфат (глазные капли)



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
Метиленовый синий Сульфатон Ципрофлоксацин		
(катакол)		
Натрия тиосульфат Сульфацил-натрий Этазол		
Нитроксолин (5-НОК) Уросульфан Этакридина лактат		
Перекись водорода Фталазол		

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 21, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) сульфаниламидный препарат для лечения воспалительных процессов мочевыводящих путей; 2) сульфаниламидный препарат для лечения пневмонии; 3) сульфаниламидный препарат для лечения бациллярной дизентерии; 4) для лечения брюшного тифа; 5) производное нитрофурана для лечения воспалительных процессов мочевыводящих путей; 6) производное нитрофурана для лечения бациллярной дизентерии; 7) для лечения энтероколитов; 8) производное 8-оксихинолина для лечения воспалительных процессов мочевыводящих путей; 9) производное хиноксалина для лечения абсцедирующей пневмонии; 10) сульфаниламидный препарат с бактерицидной активностью; 11) сульфаниламидный препарат при устойчивости микроорганизмов к другим сульфаниламидным средствам; 12) для лечения лямблиоза кишечника; 13) производное хиноксалина для лечения гнойного плеврита 14) для лечения флегмоны бедра; 15) средство из группы фторхинолонов; 16) сульфаниламидный препарат для парентерального введения.

Т а б л и ц а 21


Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Этазол (Aethazolum)	Таблетки по 0,25 (0,5) г
Этазол-натрий (Aethazolum-natrium)	Ампулы по 10 мл 10% раствора
Ко-тримоксазол (бактрим, бисептол) (Co-Trimoxazole)	Таблетки по 0,48 г
Фталазол (Phthalazolum)	Таблетки по 0,5 г
Фуразолидон (Furazolidonum)	Таблетки 0,05 г
Фурагин (Furaginum)	Таблетки 0,05 г
Диоксидин (Dioxydinum)	Ампулы по 10 мл 0,5% и 1% р-ра
Кислота налидиксовая (невиграмон) (Acidum nalidixicum)	Капсулы и таблетки по 0,5 г
Нитроксолин (5-НОК) (Nitroxolinum)	Таблетки по 0,05г, покрытые оболочкой
Пефлоксацин (абактал) (Pefloxacinum)	Ампулы по 5 мл 8% р-ра, таблетки по 0,4 г

#### Классификация противомикробных средств:

I. *Дезинфицирующие средства* (для уничтожения микроорганизмов, находящихся в окружающей среде)

II. *Антисептики* (для борьбы с микроорганизмами, находящимися на поверхности кожи и слизистых)

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
---	--------------	---

Вопросы для самостоятельной работы

**III. Химиотерапевтические препараты** (для борьбы с микроорганизмами, находящимися во внутренних средах организма).

~~I. **Дезинфицирующие средства** применяют для уничтожения микроорганизмов, находящихся во внешней среде. К ним относят лекарственные препараты, в основном, денатурирующие белки, действующие неизбирательно на клетки макро- и микроорганизмов и поэтому высокотоксичные для человека.~~

II. **Антисептики** предназначены для борьбы с микроорганизмами, находящимися на поверхности кожи и слизистых оболочек. Их применяют наружно. Это большая группа лекарственных препаратов с различными механизмами противомикробного действия. В качестве антисептиков могут быть использованы и препараты из других групп, обладающие противомикробными свойствами: антибиотики, сульфаниламиды, оксихинолины, нитрофураны, некоторые органические кислоты.

**Антисептики и дезинфицирующие средства** в зависимости от концентрации обеспечивают бактериостатический или бактерицидный эффект. Бактерицидный эффект связан с общим разрушающим действием веществ на клетку и, в первую очередь, с угнетением деятельности микробных дегидраз. При бактериостатическом эффекте поражаются процессы, ведущие к размножению микроорганизмов. Этот эффект может быть результатом нарушения в цепи последовательных событий: ДНК-РНК-рибосома-белок. Одни и те же препараты в зависимости от концентрации могут быть использованы и как дезинфицирующие, и как антисептические.

**Классификация антисептиков и дезинфицирующих средств:**

1. Галогены и галогенсодержащие соединения (хлорамин, пантоцид, йодоформ, йодинол). Хлор образует в воде хлорноватистую кислоту, которая легко проникает в микробную клетку и парализует ферменты. Хлорамин применяют для обработки рук. Йод и его препараты применяют для обработки ран, обеззараживания кожи и как противогрибковое средство.

2. Окислители (раствор перекиси водорода, калия перманганат). Разрушают все органические вещества. Перекись водорода может вызвать самораспространяющуюся цепную реакцию окисления за счет выделения атомарного кислорода. Молекулярный кислород очищает рану механически.

3. Кислоты и щелочи (кислота салициловая, кислота борная). Оказывают местное раздражающее и прижигающее действие.

4. Альдегиды (раствор формальдегида, гексаметилентетрамин). Взаимодействуют с аминокислотными группами белков и нарушают их функцию во всех ферментах.


5. Спирты (этиловый спирт).

6. Соли тяжелых металлов (ртути окись желтая, протаргол, колларгол, цинка сульфат, пластырь свинцовый).

В зависимости от концентрации и свойств катиона они дают местный вяжущий, раздражающий и прижигающий эффект. Антимикробный эффект соединений тяжелых металлов зависит от торможения ими ферментов, содержащих сульфгидрильные группы, а также от образования с белками альбуминатов. Вяжущее влияние на ткани зависит от образования альбуминатов на поверхности тканей и наступает от применения малых концентраций. Раздражающее действие связано с глубоким проникновением веществ в межклеточные пространства вплоть до окончания чувствительных нервов. Прижигающий эффект обуславливается большими концентрациями веществ и является следствием гибели клеток.

7. Фенолы (фенол, резорцин, ваготил). Фенол применяют для дезинфекции инструментов, белья и предметов больничного обихода.

8. Красители (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, этакридина лактат). Соединяясь с белком или мукополисахаридами бактериальной клетки, приводят к развитию бактериостатического эффекта, а в более высоких концентрациях - бактерицидного.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		

9. *Детергенты (мыло зеленое)*. Обладают эмульгирующими и пенообразующими свойствами, поэтому находят широкое применение в качестве моющих средств.

10. *Дегти, смолы, продукты переработки нефти, минеральные масла, синтетические бальзамы, препараты, содержащие серу (деготь березовый, ихтиол, парафин твердый, цигерол)*. Оказывают слабое антисептическое и противовоспалительное действие. Деготь березовый оказывает дезинфицирующее, инсектицидное и местнораздражающее действие.

11. *Разные противомикробные и противопаразитарные препараты природного происхождения (натрия уснинат, сангвиритрин, лизоцим, аллилчеп)*. Обладают бактерицидным, фунгицидным и противоцистодозным эффектами.


### III. Химиотерапевтические препараты

1. Антибиотики
2. Синтетические противомикробные средства
  - а) сульфаниламиды
  - б) нитрофураны
  - в) производные 8-оксихинолина
  - г) производные нафтиридина. Хинолоны. Фторхинолоны
  - д) производные хиноксалина.
  - е) производные нитроимидазола.

По механизму антимикробного действия антибактериальные препараты отличаются друг от друга «мишенью» - определенными морфологическими структурами бактериальной клетки или звеньями метаболизма, на которые они действуют:

	Группа	Препараты
<b>I</b>	Ингибиторы синтеза микробной стенки или ее компонентов	Пенициллины, цефалоспорины, гликопептидные антибиотики, бацитроцин, ристомидин, фосфомицин, циклосерин
<b>II</b>	Антибиотики, нарушающие структуру и функцию цитоплазматических мембран	полимиксины, полиеновые антибиотики, грамицидин
<b>III</b>	Ингибиторы синтеза белка	левомецетин, макролиды, линкомицин, клиндамицин, фузидин, тетрациклины, аминогликозиды, азалиды
<b>IV</b>	Ингибиторы транскрипции и синтеза нуклеиновых кислот (подавляющие синтез ДНК (репликация) и РНК (транскрипция))	
<b>1</b>		Хинолоны
<b>2</b>		Производные нитроимидазола
<b>3</b>	Ингибиторы синтеза РНК (транскрипции)	Рифамицины
<b>V</b>	Ингибиторы синтеза нуклеотидов	
<b>1</b>		Сульфаниламиды
<b>2</b>		Диаминопиримидины (триметоприм, пиримитамин)

Химиотерапевтические средства должны оказывать избирательное действие на возбудителей заболевания и не влиять на организм человека. Многие антибактериальные средства обладают относительно низкой токсичностью, так как биохимические процессы в бактериальных клетках существенно отличаются от процессов, протекающих в клетках организма человека. Многие антибактериальные средства обладают относительно низкой

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>токсичностью, так как биохимические процессы в бактериальных клетках существенно отличаются от процессов, протекающих в клетках организма человека. С другой стороны, опухолевые клетки незначительно отличаются от нормальных клеток организма, поэтому противоопухолевые средства обладают слабой избирательностью действия на опухолевые клетки и, как правило, являются высоко токсичными препаратами.</p>		

**Основные проблемы, связанные с применением химиотерапевтических препаратов:**

1. Устойчивость, в том числе и перекрестная (для замедления ее развития необходимо комбинировать препараты и время от времени заменять их).
2. Дисбактериоз из-за широкого спектра действия и угнетения сапрофитной микрофлоры (для предупреждения необходимо применять противогрибковые препараты).
3. Аллергические реакции, так как химиотерапевтические препараты или продукты их метаболизма легче вступают в прочную (ковалентную) связь с белками крови и клеток и образуют антигенный комплекс (необходимо делать аллергические пробы, изучать анамнез).

**Осложнения лечения антибактериальными препаратами**

1. Токсическое действие антибиотиков на организм при длительном применении зависит от их химической структуры. Стрептомицин обладает ототоксичным действием, тетрациклин - нарушает функцию печени, левомецитин - угнетает кроветворение.
2. При длительном применении антибиотиков погибает нормальная микрофлора организма. Развиваются дисбактериозы.
3. Аллергические реакции - вплоть до анафилактической. Поэтому обязательно для предупреждения аллергической реакции необходимо делать внутрикожные пробы.
4. Угнетение синтеза антител.
5. При длительном лечении антибиотиками могут образовываться L- и другие формы. Они приводят к формированию вялотекущих, латентных (скрытых) инфекций, которые трудно диагностировать и лечить.
6. Появление устойчивых форм микроорганизмов.


**Принципы химиотерапии:**

1. Диагноз должен быть установлен как можно точнее, что помогает установить очаг инфекции и возбудителя. Необходимо по возможности перед началом антибактериального лечения провести бактериологическое исследование.

При выявлении возбудителя инфекционного заболевания и его чувствительности к антибиотикам предпочтительно применение препаратов узкого спектра действия. Антибиотики же широкого спектра назначают при тяжелом течении заболевания, до получения результатов исследования антибиотикограммы и при смешанной инфекции.

2. Лечить надо как можно раньше, когда микроорганизмы активны размножаются. Удалить все, что мешает лечению (например, гной, барьеры, препятствующие проникновению лекарства).

3. Выбор препарата. Для обеспечения этиотропной терапии необходимо
  - учитывать чувствительность микроорганизмов к лекарству. Природная чувствительность к ним обусловлена биологическими свойствами микроорганизмов, механизмом действия химиотерапевтических средств и другими факторами.
  - определить наличие противопоказаний к препарату.
  - учитывать также возрастные аспекты (например, назначение тетрациклинов растущим детям приводит к нарушению развития костного скелета; снижение с возрастом функции почек обуславливает накопление аминогликозидов при их приеме у пожилых людей с последующим развитием токсических реакций). Антибиотики группы тетрациклина, стрептомицина и аминогликозиды вызывают повреждение плода.
  - необходимо также собрать анамнез о возможных аллергических реакциях.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		

ударной дозы, ритма введения). Применение недостаточных доз препаратов может привести к селекции устойчивых к ним штаммов микробов. Кроме того, так как большинство химиотерапевтических препаратов выводится почками или метаболизируется печенью, доза конкретных препаратов должна выбираться в зависимости от степени поражения этих органов и наличия печеночной или почечной недостаточности. Терапевтическая концентрация вещества в крови не всегда может обеспечить достаточное проникновение его в пораженный очаг. В этих случаях вводят вещество непосредственно в очаг инфекционного поражения. Препараты назначают между приемами пищи или, по крайней мере, за час до еды.

5. Комбинировать препараты для снижения устойчивости микроорганизмов к химиотерапии. Однако комбинации должны быть рациональными. Комбинировать либо два бактериостатических, либо два бактерицидных средства. Существует 3 опасности комбинированного лечения: 1) ложное чувство безопасности, отрицательно влияющее на установление точного диагноза; 2) подавление обычной флоры и увеличение риска оппортунистических инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами; 3) увеличение частоты и разнообразия побочных эффектов.

6. Выдержать курс лечения, долечить больного. Продолжать лечение до достижения очевидного выздоровления больного, затем еще примерно в течение 3 дней (при некоторых инфекциях более длительное время) для того, чтобы избежать рецидива заболевания. При инфекциях мочевыводящих путей, например, необходимо делать лабораторные, биохимические исследования для подтверждения излечения. Для лечения большинства инфекционных заболеваний химиотерапевтические средства назначают в течение от 1 недели до нескольких месяцев (противосифилитические, противотуберкулезные).


7. При применении химиотерапевтических средств, обладающих широким спектром антимикробного действия, подавляется рост сапрофитной флоры слизистых оболочек, являющейся антагонистичной грибам. Это приводит к кандидомикозам. Для предупреждения кандидоза назначают противогрибковые препараты нистатин или леворин.

8. Повышение защитных сил организма (применение витаминов (особенно группы В), общеукрепляющей терапии, иммуностимуляторов, необходима диета с большим содержанием белков).

**Сульфаниламиды** – большая группа антибактериальных препаратов для системного применения, механизм действия связан с подавлением синтеза тимидина и всех пуринов. В 1932 г. Г. Домагк синтезировал первый сульфаниламидный препарат – стрептоцид, являющийся родоначальником многочисленной группы сульфаниламидных соединений.

Однако в настоящее время их значение для клиники снизилось, так как были получены более эффективные и менее токсичные антимикробные средства. Вместе с тем многие микроорганизмы приобрели устойчивость (резистентность) к сульфаниламидам. Препараты этой группы в основном применяют при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных чувствительными к сульфаниламидам грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Известно большое количество препаратов из группы сульфаниламидов. Эти средства являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты, которая необходима для синтеза бактериями фолиевой кислоты. Избирательность антимикробного действия сульфаниламидов связана с тем, что микроорганизмы (в отличие от млекопитающих) не обладают способностью использовать готовые фолаты, а должны синтезировать их сами. Сульфаниламиды, конкурентно ингибируя дигидроптероатсинтетазу, препятствуют образованию интермедиатов синтеза фолиевой кислоты, которая является для микроорганизмов фактором роста и размножения и служит коферментом в переносе атома углерода между молекулами. Сульфаниламиды включаются в фолиевую кислоту и блокируют синтез пуринов и

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
пиримидинов, необходимых для построения ДНК и РНК, без которых невозможны		размножение
микробов и синтез ферментных и структурных белков, оказывая, тем самым,		бактериостатическое действие. Кроме того, данные препараты проявляют слабое
ингибирующее действие на активность дигидрофолатредуктазы, а также ингибируют синтез		тимидина, пуринов, метионина и серина.

**Сульфаниламиды** хорошо всасываются при пероральном применении. Спектр активности сульфаниламидов включает многие грамположительные бактерии, например, *Streptococcus pyogenes* или *S. pneumoniae*, виды *Actinomyces*, *Nocardia*, *Bacillus anthracis*. Многие грамотрицательные бактерии резистентны к сульфонамидам, тем не менее к их действию чувствительны *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, виды *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Proteus mirabilis* и *Chlamydia trachomatis*.

Существуют 2 классификации сульфаниламидных препаратов: по применению и по длительности действия.

#### **Классификация по применению:**

**I. Сульфаниламиды, используемые при системных инфекциях** (*стрептоцид*, *этазол*, *сульфадимезин*, *норсульфазол*, *сульфацил*, *фталазол*, *сульфазин*, *сульфаметоксазол*, *сульфадиметоксин*, *сульфамонетоксин*, *сульфапиридизин*, *сульфален* (*келфизин*), *комбинированные препараты* (*бисептол*, *потисептил*, *сульфатон*).

**II. Используемые при инфекциях желудочно-кишечного тракта** (*фталазол*, *сульгин*, *фтазин*, *салазосульфапиридин*, *салазосульфадиметоксин*).

**III. Используемые при инфекциях мочевыводящих путей** (*уросульфан*, *сульфадиметоксин*, *сульфален*).

**IV. Используемые в глазной практике** (*сульфацил натрия*, *сульфапиридазин натрия*).

#### **Классификация по длительности действия:**

**I. Короткого действия** (*стрептоцид*, *этазол*, *сульфадимезин*, *норсульфазол*, *сульфацил*, *фталазол*).

**II. Средней продолжительности действия** (*сульфазин*, *сульфаметоксазол*, *бисептол*, *потисептил*, *сульфатон*).

**III. Длительного действия** (*сульфадиметоксин*, *сульфамонетоксин*, *сульфапиридизин*).

**IV. Сверхдлительного действия** (*сульфален* (*келфизин*)).

Препараты **короткого действия** действуют 3-6 часов. Применяются при ангине, трахоме, отите, воспалении легких, пиелонефрите, цистите.


Препараты **средней продолжительности действия** действуют 6-8 часов. Применяются при бронхитах, трахеитах, заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Препараты **длительного действия** действуют 12 часов, **сверхдлительного действия** - до 24 часов. Лучше проникают в ткани головного мозга.

Действие сульфаниламидов проявляется, если их концентрация не менее чем в 300 раз превышает концентрацию парааминобензойной кислоты. Поэтому необходимы ударные дозы препаратов, а затем необходимо поддерживать действующую концентрацию препаратов.

Клетки человека мало чувствительны к действию препаратов, так как не способны к синтезу фолиевой кислоты (основные потребности удовлетворяются за счет поступления с пищей).

Наиболее частыми осложнениями применения сульфаниламидов являются аллергические реакции, в том числе кожные сыпи, иногда сопровождающиеся повышением температуры тела. Редко отмечаются более серьезные побочные эффекты - такие, как синдром

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<del>Ставена-Джонса (одна из форм мультиформной эритемы, при которой отмечается высокий уровень смертности пациентов). Плохо растворимые сульфаниламиды (например, сульфазин) могут вызывать повреждение почечных канальцев, образуя кристаллы в кислой среде мочи (кристаллурия). Это осложнение можно предупредить путем ошелачивания мочи (назначая</del>		

обильное щелочное питье). Кристаллурия не наблюдается при использовании хорошо растворимых сульфаниламидов (например, сульфаметоксазола). При применении сульфаниламидов могут развиваться нарушения системы крови - такие, как агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемии (гемолитическая анемия отмечается при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

*Парааминосалициловая кислота* и сульфоны проявляют аналогичное действие и эффективны при лечении различных микобактериозов.

Из многочисленных соединений *диаминопиримидинов* в медицинской практике применяют лишь триметоприм и пиримитамин. Первоначально препараты синтезировали как аналог тимидина, в настоящее время установлено ингибирующее влияние на синтез ДНК, опосредованное нарушениями синтеза фолиевой кислоты. Химическая структура препаратов аналогична птеридиновой части фермента (редуктазы), катализирующего восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Механизм активности направлен на ингибирование синтеза тимидина и пуринов, т.е. аналогичен действию сульфонамидов. Кроме того, соединения способны подавлять синтез ДНК у некоторых простейших.

Триметоприм является структурным аналогом дигидрофолиевой кислоты и связывает дигидрофолатредуктазу.

Триметоприм оказывает избирательное антимикробное действие, так как его сродство к дигидрофолатредуктазе бактерий в 50.000 раз сильнее, чем к аналогичному ферменту человека. Широко используется при инфекциях мочевыводящих путей.

Триметоприм хорошо всасывается при пероральном применении. Препарат эффективен при многих инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей. Иногда триметоприм используют при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, однако он практически не эффективен в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.


Более выраженной антимикробной активностью обладает комбинированный препарат триметоприм с сульфаметоксазолом (*бисептол, бактрим, ко-тримоксазол*), так как его компоненты усиливают действие друг друга. Комбинация триметоприм - сульфаметоксазол оказывает бактерицидное действие, хотя оба компонента - бактериостатики. Применяют при инфекциях мочеполовой системы и ЖКТ, наиболее часто используют длительными курсами для профилактики бактериальных инфекций у пациентов с иммунодефицитами (например, для профилактики пневмоцистозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией). Ко-тримоксазол применяют в основном при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, при пневмоцистной пневмонии, нокардиозе и токсоплазмозе. Побочные эффекты ко-тримоксазола типичны для всей группы сульфаниламидов.

#### СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

(нитрофураны, производные 8-оксихинолина, производные нафтиридина, хинолоны, фторхинолоны, производные хиноксалина, производные нитроимидазола)

К **нитрофуранам** относят *фурацилин, фуразолидон, фурагин, фурадонин*.

Механизм действия: под влиянием микроорганизмов, обладающих редуктазами, нитрогруппа в организме способна превратиться в аминогруппу, которая, в свою очередь, способна нарушать окислительно-восстановительные процессы в микробной клетке, необратимо

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>блокировать НАДН, цикл трикарбоновых кислот и ряд других биохимических процессов. В результате названных процессов нарушается функция цитоплазматической мембраны и возникает бактерицидный эффект. Кроме того, как сами нитрофураны, так и их восстановленные метаболиты, могут образовывать комплексы с нуклеиновыми кислотами, что приводит к</p>		

ингибированию синтеза ряда белков, т.е. имеет место бактериостатическое действие.

Отличительной чертой нитрофуранов является то, что они не нарушают иммунную защиту, а напротив, несколько повышают сопротивляемость организма к инфекции. Нитрофураны подавляют продукцию микроорганизмами токсинов, поэтому могут быстро устранить явления токсикоза. Под влиянием названных препаратов микробы теряют способность вырабатывать антифаги и теряют устойчивость к фагоцитозу. Тип действия зависит от концентрации препарата и вида микроорганизмов.

Нитрофураны эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, менингококков, шигелл, сальмонелл, анаэробов и др.), а также трихомонад, лямблий, спирохет, некоторых хламидий.

Привыкания микроорганизмов к нитрофуранам практически не происходит. Иногда нитрофураны вызывают нарушение функции органов дыхания.

*Фурадонин* и *фурагин* особенно эффективны при инфекционных заболеваниях мочевых путей. *Фурацилин* применяют в хирургической, гинекологической практике для промывания инфицированных ран и гнойных полостей. *Фуразолидон* проявляет наибольшую активность против грамотрицательных микробов, а также простейших: трихомонад и лямблий. Слабо влияет на возбудителей гнойной и газовой инфекции. Применяется при дизентерии, паратифе, пищевых сальмонеллезных токсикоинфекциях, лямблиозе, а также для лечения трихомонадных кольпитов и уретритов.

**Хинолоны** – антибактериальные препараты широкого спектра действия, механизм активности опосредован ингибированием топоизомеразы (ДНК-гиразы), что препятствует спирализации молекулы ДНК. Эффективны при инфекциях, вызванных видами *Pseudomonas* и *Proteus*. Основное клиническое достоинство – возможность приема внутрь.

Делятся на следующие группы:

**Производные 8-оксихинолина**

1. Хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта (*нитроксалин (5-НОК)*).
2. Плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта (*интестопан, энтеросептол, мексаформ, мексаза, хинофон*).

**4-оксохинолины** (*кислота налидиксовая (неграм), оксолиниевая кислота (грамурин), пипемидиновая и пиромидиновая кислоты*)

**Фторхинолоны** (*перфлорксацин, норфлорксацин, цiproфлорксацин (ципробай), офлорксацин (таривид)*)


**Производные хиноксолина** (*хиноксидин и диоксидин*).

Производные 8-оксихинолина обладают антибактериальной, антипаразитарной и противогрибковой активностью. Их противомикробная активность снижается в присутствии Со, поэтому нельзя вместе с ними применять цианокобаламин.

Хорошо всасывающиеся из ЖКТ препараты (нитроксалин) применяются при заболеваниях мочевыделительных путей, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта (интестопан) - при бродильных процессах в кишечнике.

*Интестопан* (в меньшей степени) и *энтеросептол* при амёбной дизентерии могут всосаться и оказать токсическое действие на нервную систему.



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
<b>4-оксохинолины</b> являются, по сравнению с производными 8-оксихинолина препаратами II		
поколения.		
Производные 4-хинолона угнетают ДНК-гиразу (фермент, способствующий скручиванию бактериальной ДНК в спираль). Считается, что угнетение ДНК-гиразы приводит		

к раскручиванию бактериальной ДНК, угнетению активности клеточных ферментов микроорганизмов и, в конечном итоге, к гибели бактериальной плетки.

4-оксохинолины особенно эффективны для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Наиболее чувствительна к ним кишечная палочка, протей и клебсиеллы. Применяют преимущественно при инфекциях мочевых путей.

Важными особенностями действия производных хинолона являются: хорошее проникновение в различные ткани и клетки организма, эффективность при пероральном применении и относительно низкая токсичность.

*Налидиксовая кислота* была первым производным 4-хинолона, обладающим антибактериальной активностью. Эффективна при инфекциях мочевыводящих путей. В основе ее противомикробного действия лежит способность связывать ионы двухвалентного железа, необходимые для активации ферментных систем микроорганизмов. При применении налидиксовой кислоты может возникнуть головокружение, тошнота, рвота, а также кожные и аллергические реакции.


Прорывом в разработке новых лекарственных средств явилось получение фторированных хинолонов. В настоящее время фторхинолоны - перспективная группа новых препаратов широкого спектра действия, действие бактерицидное, в большей степени на грамотрицательную микрофлору. Большинство анаэробов резистентно или умеренно чувствительно к препаратам. По сравнению с нафтиридинами эти соединения обладают более широким спектром действия. Эти препараты ингибируют фермент ДНК-гиразу, содержащуюся в бактериальных клетках. Антибактериальная активность хинолонов обусловлена также действием на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток.

Основные показания: инфекции мочевых путей; осложненные инфекции дыхательных путей (при грамотрицательной флоре); инфекции, вызванные сальмонеллами и шигеллами; остеомиелиты; простатиты.

*Ципрофлоксацин (цифран, ципробай)* является антибактериальным средством широкого спектра действия, относится к группе фторхинолонов (содержит фтор в 6-м положении хинолонового кольца), препарат эффективен как против грамположительных, так и особенно против грамотрицательных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, сальмонеллу и кампилобактер. Резистентные к ципрофлоксацину формы микроорганизмов встречаются довольно редко. *Ципрофлоксацин* хорошо всасывается при пероральном применении, его можно использовать также внутривенно. Выделяется в основном в неизменном виде почками. *Норфлоксацин* применяют при инфекциях мочевыводящих путей, так как он концентрируется в моче. Системной антибактериальной активности препарат не имеет.

При применении фторхинолонов побочные эффекты отмечаются достаточно редко, они включают: тошноту, рвоту, кожные сыпи, головокружение и головную боль. Иногда могут наблюдаться судороги, так как хинолоны являются антагонистами ГАМК.

**Производные хиноксолина** (*хиноксидин* и *диоксидин*) нарушают белковый обмен микробной клетки. Высокоэффективны при острых бактериальных инфекциях, а также при

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
инфекциях, вызванных вульгарным протеем, синегнойной палочкой, палочкой дизентерии и палочкой клебсиеллы, сальмонеллами, стафилококками, стрептококками, патогенными анаэробами (в том числе возбудителями газовой гангрены).		
Производные <b>нитроимидазола</b> ( <i>метронидазол (трихопол, клион, флагил, метрогил и др.) и тинидазол (фасижин)</i> ) обладает широким спектром антимикробного действия, проявляют селективный бактерицидный эффект в отношении неспорообразующих анаэробов и некоторых патогенных простейших. Механизм действия – восстановление нитрогрупп препарата в нитрозогидроксиламиногруппы путем переноса электронов, осуществляемого белком, аналогичным ферредоксину теплокровных. Подобное превращение препятствует выходу метронидазола из клетки и приводит к его накоплению в концентрациях, в 10-100 раз превышающих таковые во внеклеточной среде. Депонированный метаболит вызывает множественные нарушения структуры ДНК. Токсический эффект не реализуется на клетках теплокровных, т.к. они не содержат соответствующего фермента. Аэробные микроорганизмы не имеют нитроредуктаз, восстанавливающих нитроимидазолы, и к ним мало чувствительны.		

Производные нитроимидазола - препараты, обладающие антипротозойным действием; к ним чувствительны трихомонады, лямблии, кишечные амебы, некоторые лейшмании. Кроме того, они являются одним из наиболее эффективных средств для лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями.

После приема внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, легко проникают во все ткани и жидкости организма, включая мозг, ликвор, кости, желчь, очаги воспаления и некроза.

Метронидазол хорошо всасывается при пероральном применении, его также можно использовать внутривенно. Препарат активен против большинства анаэробов, включая бактериоды. Метронидазол является препаратом выбора при некоторых протозойных инфекциях, например, при амебной дизентерии, лямблиозе, трихомонозе. Сходным, но более продолжительным действием обладает тинидазол (фасижин).


Нитроимидазолы - низкотоксичные препараты, но при их применении иногда отмечают потерю аппетита, тошноту, рвоту, диарею, кожные сыпи, полиурию, дизурию, нарушения функции печени и ЦНС, лейкопению, отеки, изменения на ЭКГ.

## Занятие №31 АНТИБИОТИКИ.

**Цель занятия:** Изучить классификацию, фармакокинетику, спектр, вид и механизм противомикробного действия, показания к применению и побочные эффекты антибиотиков.

### **Вопрос для самоподготовки:**

1. Классификация антибактериальных средств.
2. Виды противомикробного действия.
3. Проблемы, возникающие при применении химиотерапевтических средств. Пути их преодоления.
4. История открытия антибиотиков. Работы А.Флеминга и З.В. Ермольевой.
5. Принципы рациональной антибиотикотерапии. Понятие об основных и резервных антибиотиках.
6. Классификация антибиотиков.
7. Спектр, механизм, вид противомикробного действия, фармакокинетика, показания к применению и побочные эффекты биосинтетических и полусинтетических пенициллинов.
8. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики комбинированных препаратов

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
полусинтетических пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз (клавулановой кислотой и др.).		
9. Общая характеристика цефалоспоринов. Различия между поколениями по спектру действия и фармакокинетики.		
10. Фармакодинамика и фармакокинетика антибиотиков – макролидов и азалидов. Показания к применению, побочные эффекты.		

11. Спектр, механизм, вид противомикробного действия, показания для применения и побочные эффекты антибиотиков групп тетрациклина и левомицетина.

12. Фармакодинамика фармакокинетика антибиотиков - аминогликозидов и полимиксинов. Побочные эффекты, показания для применения.

13. Спектр, механизм, вид противомикробного действия, фармакокинетика, показания к применению и побочные эффекты карбапенемов, гликопептидных антибиотиков (ванкомицин) и линкозамидов (клиндамицин).

14. Антибиотики разного химического строения. Особенности действия и применения.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Азитромицин	Бициллин-5	Левомецетин	Тиенам
Амоксиклав	Гентамицина сульфат	Линкомицина гидрохлорид	Цефолоридин
Амоксициллин	Доксициклина гидрохлорид	Полимиксина М сульфат	Цефотаксима натрия соль
Ампициллина тригидрат	Клиндамицин	Ретарпен(экстенциллин)	Эритромицин
Бензилпенициллина натрия соль	Кларитромицин	Синтомицин (эмульсия)	


### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 22, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) преимущественно действующее на грамположительную микрофлору; 2) для лечения перитонита, вызванного протеем; 3) из группы полусинтетических пенициллинов; 4) для лечения газовой гангрены; 5) для лечения пневмонии, вызванной стафилококком, продуцирующим пенициллиназу; 6) для лечения сифилиса; 7) для лечения гонореи; 8) для лечения пиелонефрита, вызванного кишечной палочкой; 9) для лечения сепсиса, вызванного стафилококком; 10) из группы цефалоспоринов третьего поколения; 11) не всасывающееся из желудочно-кишечного тракта; 12) из группы цефалоспоринов внутрь; 13) из группы тетрациклинов пролонгированного действия для парентерального введения; 14) для лечения брюшного тифа; 15) при тяжелой гнойной инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой; 16) из группы антибиотиков-макролидов широкого спектра антибактериального действия; 17) для лечения бациллярной дизентерии; 18) из группы аминогликозидов; 19) для лечения дифтерии; 20) для лечения инфекции мочевыводящих путей, вызванной синегнойной палочкой; 21) для лечения бруцеллеза.

Таблица 22

Список препаратов для выписывания рецептов

Препараты	Лекарственная форма
Бензилпенициллина натрия соль (Benzylpenicillinum-natrium)	Флаконы по 500 000 (1 000 000) ЕД

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии		Форма	
Вопросы для самостоятельной работы			
Оксациллина натриевая соль (Oxacillinum-natrium)	Флаконы, содержащие по 0,25 и 0,5 г порошка, таблетки по 0,25 (0,5) г, капсулы по 0,25 г		
Ампициллин (Ampicillinum)	Таблетки и капсулы по 0,25 г		
Цефотаксима натриевая соль (клафоран) (Cefotaximum-natrium)	Флаконы, содержащие по 0,5 (1) г порошка		
Цефалексин (Cefalexinum)	Капсулы по 0,25 г, таблетки по 0,5 г		
Меропенем (Meropenem)	Флаконы по 0,5 и 1 г		
Сумамед (Sumamed)	Таблетки по 0,125 и 0,5 г, капсулы по 0,25 г		
Рокситромицин (Roxithromycin)	Таблетки по 0,15 и 0,3 г, покрытые оболочкой		
Доксициклина гидрохлорид (вибрамицин) (Doxycycline hydrochloridum)	Ампулы, содержащие по 0,1 г порошка, капсулы (таблетки покрытые оболочкой) по 0,1 г		
Гентамицина сульфат (Gentamycini sulfas)	Флаконы, содержащие по 0,08 г порошка, ампулы по 1 и 2 мл 4% р-ра		

Антибиотики - продукты обмена микроорганизмов, подавляющие активность возбудителей различных заболеваний в организме человека. В качестве лекарственных препаратов используют естественные антибиотики, их полусинтетические производные и синтетические аналоги.

По химическому строению антибиотики делят на несколько групп:

I. Бета-лактамы антибиотики.

1. Пенициллины.

а) Природные пенициллины: бензилпенициллин и его соли, феноксиметилпенициллин.

б) Полусинтетические пенициллины:

- пенициллиназоустойчивые с преимущественной активностью в отношении стафилококков: оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин;

- широкого спектра действия (аминобензилпенициллины): ампициллин, амоксициллин, пивампициллин;

- активные в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий (карбоксо-, уреидо- и пиперазиновые пенициллины): карбенициллин, азлоциллин, тикарциллин, мезлоциллин, пиперациллин;

- с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (амидинопенициллины): мециллинам, ацидоциллин.

2. Цефалоспорины.

а) первое поколение: цефалоридин, цефазолин, цефалексин, цефрадин, цефадроксил (дурацеф) и др.

б) второе поколение: цефамандол, цефуроксим (зинацев, зиннат), цефаклор, цефпрозил и др.

в) третье поколение: цефотаксим, цефтазидим (фортум), цефиксим, цефтибутен и др.

г) четвертое поколение: цефепим (максипим), цефметазол, цефпиром и др.


3. Монобактамы: азтреонам.

4. Карбапенемы: имипенем.

II. Фосфомицин.

III. Макролиды: эритромицин, олеандомицин, азитромицин, спирамицин и др.

IV. Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин.

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
V. Фузидин.		
VI. Аминогликозиды.		
а) первое поколение: стрептомицин, мономицин, канамицин;		
б) второе поколение: гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин.		

VII. Левомецетины.

VIII. Тетрациклины.

а) естественные: тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин;

б) полусинтетические: доксициклин, метациклин, моноциклин, морфоциклин.

IX. Рифамицины: рифоцин, рифамид, рифампицин.

X. Гликопептиды: ванкомицин, тейкопланин.

XI. Ристомицин.

XII. Полимиксины: полимиксин В, полимиксин Е, полимиксин М.

XIII. Грамицидин.

XIV. Полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, амфотерицин В.

*По типу антимикробного действия* антибиотики делят на:

1. Бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, полимиксины).

2. Бактериостатические (тетрациклины, левомецетин, макролиды).

Бактерицидные антибиотики могут дать быстрый терапевтический эффект при тяжелых инфекциях, их применение реже сопровождается случаями носительства и рецидивами заболеваний. Бактериостатические обычно достаточно эффективны при заболеваниях средней тяжести и предпочтительны при необходимости длительного лечения больного.

*По механизму действия* антибиотики делятся следующим образом:

1. Ингибиторы синтеза микробной стенки или ее компонентов: пенициллины, цефалоспорины, гликопептидные антибиотики, ристомицин, фосфомицин, циклосерин.

2. Антибиотики, нарушающие структуру и функцию цитоплазматических мембран: полимиксины, полиеновые антибиотики, грамицидин.

3. Ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК-полимеразы: рифамицины.


4. Ингибиторы синтеза РНК на уровне рибосом: левомецетин, макролиды, линкомицин, клиндамицин, фузидин, тетрациклины, аминогликозиды.

Кроме угнетения биохимических процессов, происходящих в микроорганизмах, важное значение в механизме действия отдельных антибиотиков, особенно пенициллинов, имеет их ингибирующее влияние на адгезию микроорганизмов к клеточным мембранам.

Различают также антибиотики *узкого и широкого спектра действия*. К антибиотикам узкого спектра действия относят препараты, подавляющие преимущественно либо грамположительные бактерии (некоторые пенициллины (бензилпенициллин, метициллин, оксациллин, диклоксациллин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкомицин, ристомицин, фузидин, новобиоцин), либо грамотрицательные кокки (полимиксины В, Е, М). Выделены также противогрибковые антибиотики.

К антибиотикам широкого спектра действия относятся препараты, влияющие как на многие грамположительные и грамотрицательные кокки, так и на некоторые палочки: ряд полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин), цефалоспорины, особенно 3-го поколения; карбапенемы, монобактамы, левомецетин, тетрациклины, аминогликозиды, рифамицины. Некоторые из названных антибиотиков действуют, кроме того, на риккетсии, хламидии, микобактерии и др.

**Пенициллины** эффективны в отношении грамположительных бактерий (стрептококки, стафилококки и др.), гонококков. Имеют умеренной широты спектр антимикробного действия. Пенициллины угнетают синтез образования клеточной стенки у бактерий, находящихся в фазе

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>роста, так как образуют с соответствующим ферментом прекращает синтез N-ацетилмурамовой кислоты, которая являющегося главной структурой клеточной стенки бактерий.</p>	<p>прочную ковалентную связь и входит в состав муропептида,</p>	

При недостаточных концентрациях пенициллина у бактерий, чувствительных к нему, вырабатывается устойчивость, в механизме устойчивости имеет значение образование у бактерий фермента пенициллиназы ( $\beta$ -лактамазы), которая разрушает молекулу пенициллина.

Натриевая (или калиевая) соль бензилпенициллина при введении внутрь разрушается и теряет свою активность. Ее вводят внутримышечно.

Феноксиметилпенициллин не разрушается при приеме внутрь, но не устойчив по отношению к пенициллиназе.

Бициллин-5 действует длительно, поэтому его назначают 1 раз в 4 недели, в отличие от бензилпенициллина, который назначают 6 раз в сутки. Применяют для профилактики рецидивов ревматизма.

*Полусинтетические пенициллины* по сравнению с биосинтетическими пенициллинами имеют ряд преимуществ. Некоторые из них устойчивы к пенициллиназе, другие обладают более широким спектром действия (ампициллин).


Оксациллин устойчив в слабокислой среде и его можно применять внутрь, устойчив к пенициллиназе.

Ампициллин имеет более широкий спектр действия, чем остальные пенициллины. Угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии, эффективен при инфекциях мочевых и желчных путей, при брюшном тифе и др.

**Комбинированные препараты с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз** - клавулановой кислотой и сульбактамом. Клавулановая кислота и сульбактам (сульфон пенициллановой кислоты) относятся к  $\beta$ -лактаминам, обладающим слабым противомикробным действием, но, вместе с тем, они подавляют активность  $\beta$ -лактамаз многих микроорганизмов: гемофильной палочки, кишечной палочки, клебсиелл, золотистого и эпидермального стафилококков, некоторых бактероидов, гонококков, легионелл; но не подавляют  $\beta$ -лактамазы синегной палочки, энтеробактерий, нитробактера. Препараты, содержащие клавулановую кислоту и сульбактам, предназначенные для парентерального применения - аугментин (амоксциллин + калия клавулат), тиментин (тикарциллин + калия клавулат), уназин (ампициллин + сульбактам). Их используют при лечении отитов, синуситов, инфекций нижних дыхательных путей, кожи, мягких тканей, мочевыводящих путей и др. заболеваний. Уназин высокоэффективен для лечения перитонитов и менингитов, вызванных микроорганизмами, интенсивно продуцирующими  $\beta$ -лактамазу. Аналоги препарата уназин, предназначенные для приема внутрь, - сультамициллин и сулациллин.

Азтреонам - синтетический высокоэффективный  $\beta$ -лактаманый антибиотик из группы **монобактамов**. Применяется для лечения инфекций дыхательных путей, менингитов, септических заболеваний, вызванных грамотрицательными, в том числе полирезистентными, микроорганизмами. На грамположительные кокки и анаэробы азтреонам влияет слабо.

Имипенем -  $\beta$ -лактаманый антибиотик из группы **карбапенемов** с широким спектром действия, включающим большинство аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Его особенностью является то, что он, в отличие от большинства других  $\beta$ -лактаманых антибиотиков, может подавлять активность метициллин-резистентных стафилококков. Высокая бактерицидность имипенема обусловлена легким проникновением через стенки бактерий, высокой степенью сродства к ферментам, участвующим в синтезе бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Имипенем стабилен к  $\beta$ -лактамазе, но слабо действует на микроорганизмы, расположенные внутри клеток. При назначении имипенема могут быть тромбофлебиты, диарея, в редких случаях судороги.

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>Азтренам и имипенем практически не всасываются в ЖКТ, и их вводят парентерально.</p>		

Они хорошо проникают в большинство жидкостей и тканей организма, выделяются преимущественно с мочой в активной форме. Отмечена высокая эффективность препаратов при лечении больных с инфекциями мочевыводящих путей, костно-суставного аппарата, кожи, мягких тканей, с гинекологическими инфекциями, гонореей. Особенно показано применение препаратов в педиатрической практике в качестве альтернативы аминогликозидным антибиотикам.

**Фосфомицин (фосфономицин)** - бактерицидный антибиотик, широкого спектра действия, нарушающий образование микробной стенки за счет подавления синтеза УДФ-N-ацетилмурановой кислоты, т.е. его механизм действия отличается от такового пенициллинов и цефалоспоринов. Фосфомицин хорошо проникает в ткани, включая костную, ЦНС, в достаточном количестве содержится в желчи. Выводится в основном почками. Назначают его преимущественно при тяжелых инфекциях, вызванных резистентными к другим антибиотикам микроорганизмами. Они хорошо сочетаются с пенициллинами, цефалоспоридами, а при совместном применении с аминогликозидами наблюдается не только усиление противомикробного действия, но и снижение нефротоксичности последних. Фосфомицин эффективен при лечении менингита, сепсиса, остеомиелита, инфекций мочевыводящих и желчевыводящих путей. При инфекциях полости рта и кишечных инфекциях его назначают энтерально. Фосфомицин относится к малотоксичным препаратам. При его применении у некоторых больных могут наблюдаться тошнота и диарея.

**Цефалоспорины** устойчивы к  $\beta$ -лактамазе (стафилококкам), имеют более широкий спектр действия и меньшую токсичность по отношению к пенициллинам.

Проявляют бактерицидное действие. Механизм этого связан с повреждением клеточной мембраны бактерий, находящихся в стадии размножения, что обусловлено специфическим ингибированием ферментов клеточных мембран.

Препараты III поколения обладают широким спектром действия, действуют на микроорганизмы, устойчивые к пенициллинам и другим противомикробным средствам, в том числе и к цефалоспоридам I и II поколения.

**Антибиотики-макролиды** обладают спектром действия, близким к пенициллинам. Макролиды способны подавлять размножение микроорганизмов, устойчивых к пенициллину. Относятся к резервным антибиотикам. Макролиды тормозят синтез белка в растущих микробных клетках. Обладают бактериостатическим действием. Реже вызывают побочные эффекты.

**Линкомицин** оказывает антибактериальное действие на палочки дифтерии, некоторых анаэробов и микробов, устойчивых к другим антибиотикам. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек.

#### **Аминогликозиды (канамицин, мономицин и гентамицин)**


Обладают широким спектром антимикробного действия и могут оказывать бактерицидное действие. Применяют против штаммов микроорганизмов, устойчивых к другим антибиотикам. Однако оказывают токсическое влияние на центральную нервную систему и почки. Не применяются при неврите слухового нерва.

**Левомецетины** применяют для лечения брюшного тифа, дизентерии, сыпного тифа, воспаления легких и др.

**Левомецетин** фиксируется на рибосомах клетки и препятствует функции РНК по сборке аминокислот в боковые цепи. В результате уменьшается синтез ферментных и структурных белков.

Может вызвать угнетение кроветворения, кандидомикозы, диспепсические расстройства.

**Тетрациклины** обладают широким спектром антимикробного действия: активны

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>против грамположительных, грамотрицательных бактерий и крупных вирусов. Эффективны при заболеваниях, вызванных микробами, устойчивыми к пенициллинам, при холере.</p>		
<p><del>Тетрациклины способны прочно связываться с кальцием, вызывая желтую окраску зубов и прочно связываются с белками, поэтому их применяют за час до еды и запивают крахмальной слизью.</del></p>		

Механизм бактериостатического действия тетрациклинов сводится к торможению синтеза белка, необходимого для образования новых микробов. Однако первоначальное звено механизма их действия может состоять в образовании хелатных соединений с ионами металлов, которые выполняют роль кофакторов ферментов.

Устойчивость микроорганизмов к одному препарату переносится на всю группу. При приеме тетрациклинов могут возникнуть расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции, фотосенсибилизация, кандидомикозы (поэтому нужно их применять с нистатином, аскорбиновой кислотой и витаминами группы В).

Доксициклин (полусинтетическое производное тетрациклина) обладает более длительным действием чем тетрациклина гидрохлорид.

**Стрептомицины** имеют широкий спектр антимикробной активности. Бактериостатическое действие стрептомицинов проявляется на размножающихся микробах. Они вызывают торможение синтеза белка и нуклеиновых кислот, необходимых для образования новых клеток. Действуют на рибосомы, нарушая нормальную функцию РНК. Плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, поэтому внутрь их назначают только для лечения желудочно-кишечных заболеваний. Применяются для лечения чумы, бруцеллеза, туберкулеза. и др.

Могут вызывать аллергические реакции, поражение слухового нерва и почек.

**Полимиксины** плохо всасываются, применяются только наружно и внутрь при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Эффективны против синегнойной палочки.

### Занятие № 32.


## **ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ, ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ, ПРОТИВОПАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА.**

**Цель занятия:** Изучить классификацию, спектр, вид, механизм действия, показания для применения и побочные эффекты противотуберкулезных, противогрибковых, противопаразитарных (противоглистных и противопротозойных), противовирусных, противосифилитических и антибластомных средств.

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Классификация противотуберкулезных средств. Общая характеристика препаратов.
2. Особенности применения противотуберкулезных средств (длительность лечения, принципы комбинированной терапии).
3. Фармакодинамика и фармакокинетика противотуберкулезных антибиотиков.
4. Фармакодинамика и побочные эффекты противосифилитических средств. Резервные противоспирохетозные антибиотики.
5. Классификация, препараты, механизм, спектр и вид действия противогрибковых средств. Показания к применению.
6. Фармакодинамика и фармакокинетика противовирусных средств. Классификация, препараты, механизм действия и показания к применению.
7. Фармакодинамика и фармакокинетика противоглистных средств. Классификация и механизм их действия. Основные принципы клинического применения.
8. Характеристика химиотерапевтических средств, применяемых для лечения амёбной



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Вопросы для самостоятельной работы		
дизентерии, лямблиоза, токсоплазмоза, лейшманиоза и трихомонадоза.		
9. Классификация противомаларийных средств. Препараты. Показания для применения, побочные эффекты.		
10. Механизм действия и побочные эффекты средств, применяемых при балантидиазе.		
11. Фармакодинамика и фармакокинетика средств, применяемых при трипаносомозах.		
12. Классификация противоопухолевых средств. Требования, предъявляемые к противоопухолевым средствам.		
13. Фармакодинамика и показания к применению антиметаболитов фолиевой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований.		
14. Фармакодинамика, классификация и показания к применению производных дихлорэтиламина, этиленимина, эфиров дисульфоновых кислот, радиоактивных изотопов и препаратов платины. Показания к их применению.		
15. Противоопухолевые алкалоиды и антибиотики. Механизм их действия. Показания для применения.		
16. Гормонотерапия злокачественных новообразований. Показания к применению антиэстрогенных препаратов, антиандрогенных препаратов и ингибиторов биосинтеза гормонов надпочечников.		
17. Осложнения, возникающие при химиотерапии злокачественных новообразований, их профилактика и лечение.		

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь следующие лекарственные средства\*:**

Арбидол	Хингамин
Бийохинол	Хлорохин (делагил)
Зидовудин	Эмитина гидрохлорид
Изониазид (тубазид)	Аспарагиназа
Интерферон	Винкристин
Левамизол (декарис)	Доксорубицин
Мебендазол	Меркаптопурин
Метронидазол (трихопол)	Метотрексат
Нистатин	Миелосан
Пиперазина адипинат	Нитрозометилмочевина
Празиквантел	Проспидин
Ремантадин	Розевин
Рифампицин	Тамоксифена цитрат
Стрептомицина сульфат	Флутамид
Тербинафин	Фторафур
Тинидазол	Фторурацил
Фенасал	
Циклофосфан	

### ЗАДАНИЕ ПО ФАРМАКОТЕРАПИИ

Используя табл. 23, выписать рецепты на следующие лекарственные средства: 1) из группы гидразидов изоникотиновой кислоты; 2) для профилактики туберкулеза; 3) самый активный противотуберкулезный антибиотик; 4) для лечения сифилиса; 5) для лечения кандидоза кишечника; 6) антибиотик, действующий на белую кандиду; 7) антибиотик из группы аминогликозидов; 8) антибиотик при привыкании туберкулезной палочки к стрептомицину сульфату; 9) антибиотик из группы пенициллинов длительного действия; 10) противогрибковое средство при глубоких микозах; 11) противогрибковое средство при онихомикозах; 12) препарат



<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Вопросы для самостоятельной работы</p>		
<p>висмута для лечения сифилиса; 12) противовирусное средство; 13) для лечения трихомонадоза; 14) для лечения энтеробиоза; 15) для лечения аскаридоза; 16) для профилактики гриппа; 17) противоглистное средство; 18) антипротозойное средство при амебиазе; 19) для лечения лямблиоза; 20) средство, губительно действующее на <i>Helicobacter pylori</i> и широко применяемое для лечения гастродуоденальных язв; 21) антипротозойное средство при токсоплазмозе; 22) пртивомалярийное средство; 23) средство при инфекции кожи и слизистых, вызванное вирусом простого герпеса; 24) противовирусное средство, применяемое в комплексной терапии СПИДа; 25) средство при анаэробной инфекции органов дыхания.</p>		

Таблица 23

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

### Список препаратов для выписывания рецептов

Препарат	Лекарственная форма
Изониазид (тубазид) (Isoniazidum)	Ампулы по 5 мл 10% р-ра, таблетки по 0,3 г
Стрептомицина сульфат (Streptomycini sulfas)	Флаконы, содержащие по 0,5 (1) г порошка
Рифампицин (рифадин) (Rifampicinum)	Ампулы, содержащие по 0,15 г порошка, капсулы по 0,15 г
Бициллин-1 (Bicillinum –1)	Флаконы, содержащие по 600000 и 1200000 ЕД порошка
Бийохинол (Biiochinolum)	Флаконы, содержащие по 100 мл суспензии
Нистатин (Nystatinum)	Таблетки по 500 000 ЕД, покрытые оболочкой, суппозитории ректальные и вагинальные по 500 000 ЕД
Флуконазол (Fluconazolom,-e)	Капсулы по 0,05 и 0,1 г, флаконы по 50 мл 0,2 % р-ра
Тербинафин (Ламизил)(Terbinafinum,-e)	Таблетки по 0,125 (0,25) г
Хлоридин (Chloridinum)	Порошок, таблетки по 0,005 и 0,01 г
Метронидазол (метрогил) (Metronidazolom)	Флаконы по 100 мл 0,5% р-ра, таблетки по 0,25 (0,5) г
Мебендазол (Mebendazolom,-e)	Таблетки по 0,1 г
Пирантел (Pyrantel)	Таблетки по 0,25 г, флаконы по 15 мл суспензии
Ремантадин (Remantadinum)	Таблетки по 0,05 г
Оксолин (Oxolinum)	Мазь 0,25% (0,5%) в тубах по 15 г
Ацикловир (Acyclovirum)	Таблетки по 0,2 г, глазная мазь 3% в тубах по 5 г, мазь 5% в тубах по 30 г
Зидовудин (Zidovudinum,-e)	Капсулы по 0,1 г.

**Противотуберкулезные средства** подавляют жизнедеятельность и рост кислотоустойчивых микобактерий — возбудителей туберкулеза.


Противотуберкулезные средства различаются по эффективности действия; наиболее эффективные (изониазид, рифампицин); средней эффективности (этамбутол, этионамид, пипразинамид, флоримицин, стрептомицин, канамицин, циклосерин); умеренной эффективности (парааминосалициловая кислота /ПАСК/, тиаоцетазон).

Противотуберкулезные средства могут оказывать влияние на микобактерий в зависимости от вида популяции (табл. 1).

Таблица 1.

#### Классификация противотуберкулезных средств по влиянию на различные популяции микобактерий

Популяции микобактерий	15. Препараты
Быстроразмножающиеся на стенках каверн микобактерий	Изониазид, рифампицин, стрептомицин (бактерицидное действие), ПАСК и этамбутол

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

	(бактериостатическое)
Медленно размножающиеся микобактерии, локализованные внутри макрофагов	Рифампицин, изониазид, пипразинамид
Периодически размножающиеся (персистирующие) микобактерии внутри кавернозных поражений	Рифампицин

Против всех популяций микобактерий Комбинация рифампицина и изониазида  
Массивная лекарственная нагрузка больным туберкулезом приводит к различным побочным реакциям (табл. 2).

Таблица 2.

### Побочные эффекты основных противотуберкулезных средств

Препарат	Побочные эффекты
<b>Изониазид</b>	Полиневриты, головокружение, головные боли, тошнота, рвота, аллергические реакции
Этамбутол	Расстройства зрения, бронхоспазм, гепато- и нефротоксические эффекты
Пипразинамид	Гепатотоксический эффект, задержка мочевой кислоты в организме
<b>ПАСК</b>	Тошнота, рвота, нефро- и гепатотоксический эффекты, лейкопения, анемия
Рифампицин	Гепатотоксический эффект, диспептические расстройства, сонливость, головные и мышечные боли, аллергические реакции
Стрептомицин	Ото- и вестибулотоксические эффекты, курареподобное действие, гепато- и нефротоксичность, аллергические реакции

### Особенности лечения противотуберкулезными препаратами:

— для уменьшения лекарственной устойчивости микобактерий лечение начинают с комбинации 3 препаратов: рифампицин + изониазид + пипразинамид или стрептомицин + изониазид + ПАСК;

— лечение должно быть непрерывным и длительным (8-12-18 мес);

— в комплексную терапию обязательно включают витамины (особенно В1 и В6) для профилактики неврологических расстройств, связанных с дефицитом витамина В6 в нервной ткани (гидразиды способны связывать пиридоксаль), а также иммуностимуляторы, гепатопротекторы, эубиотики, антигистаминные препараты.

**Противосифилитические средства.** Лечение сифилиса проводится по специальным схемам. Терапия является комплексной, включающей применение антибиотиков, препаратов висмута и йода в сочетании с препаратами, повышающими иммунологическую резистентность организма. Классификация и механизм действия противосифилитических средств представлены в табл. 3.


Неспецифическая терапия включает применение иммуностимуляторов (продигиозан, натрия нуклеинат).

Выбор препарата, доза и схемы лечения зависят от серологического диагноза и стадии заболевания.

Таблица 3.

### Классификация и механизм действия противосифилитических средств

Группа	Механизм действия
<b>Антибиотики:</b> Пенициллины цефалоспорины	Нарушают синтез бактериальной стенки (ингибируют транспептидазу и карбоксипептидазу, прекращая полимеризацию пептидогликана)
макролиды	Нарушают функцию рибосом и останавливают синтез белка, подавляют транслокацию пептидной цепи
тетрациклины	Нарушают функцию рибосом (предотвращают взаимодействие зоны синтеза с аминоацил-тРНК.)

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

<b>Препараты висмута</b>	Блокируют SH-группы ферментов
<b>Препараты йода</b>	Оказывают рассасывающее действие на гуммы, применяются на 3-й и 4-й стадии заболевания

**Противопротозойные средства.** Избирательно действуют на определенные виды простейших — возбудителей малярии, амебиаза, лямблиоза, токсо-плазмоза, лейшманиоза, трихомонадоза, балантидиоза.

**Противомалярийные препараты.** В организме человека малярийный плазмодий проходит бесполой цикл развития (шизогония), а в теле комара — половой (спорогония). Наряду с бесполой в крови человека частично образуются половые формы малярийного плазмодия — гаметоциты. Противомалярийные средства классифицируют по спектру действия в зависимости от влияния на форму развития плазмодия (табл. 4).

Таблица 4.

#### Классификация противомалярийных средств по спектру действия

Действие	Вид плазмодия	Препараты
Шизонтотропное: гематошизотропное	Бесполое формы плазмодия, в стадии шизогонии в эритроцитах	Хингамин, амодиахин, галохин, гидроксихлорохин, хлоридин, би-гумаль, мефлохин, сульфанилами-ды, фансидар (сульфадоксин + хлоридин)
Гистошизотропное	Тканевые формы плазмодия: первичнотканевые (презритроцитарные) вторичнотканевые (пара-эритроцитарные)	Бигумаль, хлоридин, примахин, хиноцид Примахин, хиноцид
Гамонтотропное: гамонтоцидное гамонтостатическое	Гамонты в теле человека Гамонты в теле комара	<b>Примахин, хиноцид</b> Бигумаль, хлоридин

Индивидуальная химиопрофилактика — предупреждение заражения малярией человека при его пребывании в эпидемиологически опасном по малярии районе и предупреждение рецидивов заболевания (хингамин, хиноцид, прима-хин).

Основная задача массовой химиопрофилактики — предупреждение распространения малярии от больного человека (примахин, хиноцид, бигумаль, хлоридин).


Для купирования малярийной комы применяют хингамин, хинина гидрохлорид, бигумаль.

Механизм действия и побочные эффекты при применении противомалярийных средств представлены в табл. 5.

Таблица 5.

#### Механизм действия и побочные эффекты противомалярийных препаратов

Препараты	Механизм действия	Побочные действия
Производные 4-метанолхинолина: хинин	Нарушает структуру ДНК	Нарушение слуха и зрения, угнетение функции почек, аритмии, снижение АД, гемолитическая анемия
Производные 4-аминохинолина: хлорохин (хингамин)	Нарушает процессы внутриклеточного обмена, вызывает дефицит аминокислот и образование цитолитосом с нарушенными структурами клетки; нарушает синтез нуклеиновых кислот	Кардиомиопатия, сердечная блокада, невриты, ретинопатия нейромиопатии, лейкопения, угнетение функции печени

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

Производные 8-аминохинолина: примахин хиноцид	Угнетают функции митохондрий плазмодиев	Анемия, метгемогло-митохондрий бинемия, лейкоцитоз Лейкопения
Производные диаминопи-римидина: хлоридин	Ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу при синтезе тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой	Анемия, лейкопения тетрагенное действие
Производные бигуанида: бигумаль	Ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу при синтезе тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой	Лейкоцитопения, эритропитурия

К противопротозойным средствам относятся также противоамебиазные, противоямблиозные, противотоксоплазмозные, противолейшманиозные, противобалантидиазные, противотрихомонадозные препараты (табл. 6).

Таблица 6.

#### Протозойные инфекции и средства их терапии


<i>Заболевания</i>	Локализация паразита и характер патологии	<i>Средства лечения</i>
Лямблиоз	Тонкий и толстый кишечник, желчные пути: катаральный энтероколит, холангит, холецистит	Метронидазол, фуразолидон, тинидазол, аминохинол
Балантидиаз	Толстый кишечник: острый и хронический колит	Метронидазол, тетрациклины, мономицин
Токсоплазмоз	Тонкий кишечник, регионарные лимфатические узлы, органы и ткани: энцефалит, генерализованная лимфаденопатия, миозит, мезаденит	Хлоридин, сульфадимезин, и хингамин, метронидазол, тетрациклины, клиндамицин, спирамицин
Трихомонадоз	Половые органы, мочевыводящий тракт, толстый кишечник: кольпит, уретрит, цистит, катаральный колит	Метронидазол, трихомонацид, фуразолидон, тинидазол, нитазол, ваготил, орнидазол
Амебиаз	Просвет и стенка кишечника, печень: амебная дизентерия	Хиниофон, мономицин, метронидазол, тинидазол, эметина гидрохлорид, дилюксанид, хингамин, тетрациклины, паромомицин
Лейшманиоз	Кожный лейшманиоз: изъязвляющиеся папулы на лице, нижних конечностях. Висцеральный лейшманиоз: поражение печени, селезенки, угнетение лейкопоэза	Мономицин, солосурьмин, пентамидин, акрихин, метронидазол Солосурьмин, аминохинол, глюкантим

**Противовирусные средства** применяются для профилактики гриппа (ремантадин, мидантан, оксолин, арбидол, интерферон), для лечения герпетических инфекций (идоксуридин, видарабин, ацикловир), а также для лечения СПИДа (азидотимидин, саквинавир) (табл. 7).

Таблица 7.

#### Классификация противовирусных средств по механизму действия

Механизм действия	Препараты
-------------------	-----------

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

Угнетают адсорбцию вируса на клетке и проникновение его в клетку, освобождение вирусного генома	Мидантан, ремантадин, оксолин, арбидол
Угнетают синтез "ранних" вирусных белков-ферментов	γ-глобулины
Угнетают синтез нуклеиновых кислот - блокада ДНК-полимеразы  -блокада РНК-полимеразы -блокада обратной транскриптазы	Видарабин, идоксуридин, ацикловир, ганцикловир Рибавирин Азидотимидин (зидовудин), ставудин, Диданозин
Угнетают синтез "поздних" вирусных белков-ферментов - блокада ВИЧ-протеаз	Саквинар, нельфинавир, индинавир
Саквинар, нельфинавир, индинавир	Метисазон
Повышают резистентность клетки к вирусу	Интерферон, реаферон, бетаферон, интерфероногены (циклоферон, полудан)

**Противоглистные средства** избирательно действуют на определенные виды гельминтов и вызывают гибель паразитов. Их подразделяют на несколько групп (табл. 8).

Основные правила назначения противогельминтных средств:

- выбор препарата с учетом вида гельминта и периода жизненного цикла;
- обеспечение тесного контакта препарата с паразитирующим гельминтом: диета (жидкие каши, овощи, молоко, исключить жирную пищу), применение препаратов натошак, накануне прием солевых слабительных, очистительная клизма;
- удаление из кишечника погибших гельминтов и их остатков (солевое слабительное).

Таблица 8.

#### Клиническая классификация противоглистных средств


Кишечные гельминтозы		Внекишечные гельминтозы	
Цестодозы	Нематодозы	Нематодозы	Трематодозы
Нематодозы			
Экстракт мужского папоротника, празиквантел, фенасал, аминокрихин, три-хлорофен, семя тыквы	Левамизол, мебенда-зол, минтезол, пиран-тела памоат, пипера-зина адипинат, нафта-мон, пирвиния памоат, метамин	Дитразина цитрат, мебендазол, ивермектин	Хлоксил, антимонила-натрия тартрат, празиквантел, битионол

**Противонематодозные средства.** Препараты выбора и их механизм действия представлены в табл. 9.

Таблица 9.

#### Препараты выбора при лечении нематодозов

Заболевание	Локализация паразита	Препараты
Аскаридоз	Тонкий кишечник	Левамизол, пирантела памоат, пипе-разина адипинат, мебендазол, наф-тамон
Энтеробиоз	Нижний отдел тонкого и толстого кишечника	Мебендазол, пирантела памоат, пиперазина адипинат, пирвиния памоат, альбендазол, ивермектин
Трихоцефалез	Слепая и толстая кишка	Мебендазол, нафтамон, альбендазол
Айкилостомидоз	Двенадцатиперстная кишка и	Пирантела памоат, нафтамон, левамизол,

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии		Форма	
Ф – Методические указания к занятию			
	верхний отдел тонкого кишечника	мебендазол, альбендазол	
Стронгилоидоз	Двенадцатиперстная и тонкая кишка	Альбендазол, празиквантел, ивермектин, минтезол	

Высокой эффективностью, малой токсичностью и широким спектром действия обладают левамизол, мебендазол, альбендазол, пирантела памоат, ивермектин. Основные механизмы действия препаратов представлены в табл. 10.

**Противоцестодозные средства.** При всех видах цестодозов (дифиллобот-риоз, тениаринхоз, тениоз, гименолепидоз) используют экстракт мужского папоротника, празиквантел, трихлорофен, отвар из семян тыквы; фенасал (кроме тениоза). При лечении гименолепидоза, резистентного к другим препаратам, применяют аминоакрихин. Экстракт мужского папоротника высокотоксичен, может вызвать резкое снижение АД, потерю сознания, нарушение дыхания, поэтому его применяют только в стационаре (редко). Основные механизмы их действия представлены в табл. 11.

Таблица 10.

**Основные механизмы действия противонематодозных препаратов**


Препарат	Механизм действия	Применение
Левамизол, пирантела памоат	Стимулируют Н-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов гельминтов, вызывая спастический паралич мускулатуры, ингибируют фумаратредуктазу мышечной ткани	Однократно -1 табл. Однократно - 3 табл.
Пиперазина адипинат	ГАМК - миметический эффект вызывает паралич мускулатуры гельминтов	2 раза в сутки (2 или 5 сут) по 2 г
Нафтамон	Влияет на энергетические процессы, вызывает контрактуру мышц глистов, сменяющуюся параличом	По 10 табл. 1 раз в сутки (3-5 сут)
Мебендазол, альбендазол	Угнетает усвоение гельминтами глюкозы и нарушает образование АТФ в тканях глистов, что приводит к их параличу	1 раз в сутки (1-3 сут)
Ивермектин	Усиливает ГАМК -эргическое торможение в нервно-мышечных синапсах гельминтов	По 1 табл. 1 раз в сутки на 10 приемов с недельными перерывами
Тиабендазол(минтезол)	Нарушает усвоение глюкозы	По 3 табл. по 2 раза в сутки (3 сут)

Таблица 11.

**Основные механизмы действия антицестодозных средств**

Препарат	Механизм действия	Схема лечения
Экстракт мужского папоротника	Расслабляет присоски головки гельминта	10 капсул в течение 30 мин
Фенасал	Парализует мускулатуру цестод и снижает их устойчивость к протеолитическим ферментам	Однократно 2 г
Празиквантел	Вызывает мышечное сокращение спастический паралич паразитов, увеличивая приток ионов Са в мышцы червей	По 3-4 табл. 1-3 раза в сутки
Аминоакрихин	Парализует мускулатуру цестод	Однократно 0,4 г



Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

**Внекишечные гельминтозы** и средства для их лечения представлены в табл. 12.

Таблица 12.

### Средства для лечения внекишечных гельминтозов

Заболевание	Локализация паразита	Препараты
Филяриатоз	Лимфатические сосуды, подкожная клетчатка, ткани глаза	Дитразина цитрат, ивермектин
Фасциолез	Печень, желчный пузырь, желчные протоки	Хлоксил, празиквантел
Описторхоз	Печень, поджелудочная железа, протоки поджелудочной железы	Хлоксил, антимонил - натрия тартрат, празиквантел
Шистосомоз	Кровеносные сосуды	Антимонила-натрия тартрат, празиквантел

Основные механизмы действия средств для лечения внекишечных гельминтозов представлены в таб. 13.

Таблица 13.

### Основные механизмы действия и схемы лечения внекишечных гельминтозов

Препарат	Механизм действия	Схема лечения
Хлоксил	Снижает устойчивость к протеолическим ферментам	2 дня по 2 г через 10 мин (20 г)
Дитразина цитрат	Нарушает двигательную активность гельминтов	3 раза в сутки (10 сут)
Антимонила-натрия тартрат	Связывает SH-группы ферментов	Внутривенно (в стационаре)

Специфическое лечение гельминтозов проводят на фоне десенсибилизирующей терапии (антигистаминные средства, препараты кальция). При выраженной общей аллергической реакции, органических поражениях назначают стероидные гормоны. Основными противопоказаниями для применения этих препаратов является нарушение функции печени.


## Занятие №33 ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, применяемые при злокачественных новообразованиях, угнетают процессы пролиферации опухолевых клеток. К сожалению, противоопухолевые средства оказывают токсическое действие не только на опухолевые клетки, но и на активно пролиферирующие нормальные клетки организма (особенно клетки костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта и волосяных фолликулов). Избирательность цитостатического действия противоопухолевых средств в отношении злокачественных опухолей связана с тем, что число активно делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше, чем в здоровых тканях организма.

Как правило, противоопухолевые препараты осуществляют только ремиссию, но при некоторых заболеваниях (хорионэпителиома матки, острый лимфолейкоз у детей, лимфогранулематоз, опухоли яичка, рак кожи без метастазов) можно добиться полного излечения.

К общим побочным эффектам многих противоопухолевых средств относятся: тошнота,  
Форма А

Страница 64

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

рвота (выраженность этих эффектов уменьшают антиэметики - такие, как метеразин, дексаметазон и ондансетрон), изъязвление слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, диарея, аллопеция (выпадение волос), миелодепрессия (угнетение костномозгового кроветворения - одного или нескольких ростков). Лейкопения увеличивает риск присоединения инфекционных осложнений, тромбоцитопения способствует появлению кровотечений, а уменьшение образования эритроцитов приводит к развитию анемии.

К недостаткам также относятся привыкание опухолевых клеток к препаратам, малая избирательность в отношении опухолевых клеток. Некоторые антибластомные препараты обладают специфическим токсическим действием (кардиотоксическое, иммунодепрессивное, мутагенное и тератогенное действие).

Для *уменьшения токсичности и повышения эффективности* препараты вводят внутриартериально непосредственно к опухоли, при этом венозный отток от опухоли уменьшается; перфузируют лекарствами ту область, где локализована опухоль, применяют препараты, содержащие в своей структуре метаболиты (допан, циклофосфан); применяют препараты с транспортной функцией (т.е. препараты, проявляющие активность в области опухоли, где под влиянием опухолевых фосфатаз превращаются в активные соединения).

**Противопоказаниями** к применению большинства противоопухолевых средств является угнетение кроветворения, острые инфекции, выраженное нарушение функции печени и почек.

Противоопухолевые средства классифицируют в зависимости от характера их действия на синтез макромолекул опухолевых клеток. Некоторые противоопухолевые средства эффективны только в определенных фазах клеточного цикла (фазоспецифические средства), тогда как другие активны в течение всего клеточного цикла (циклоспецифичные или фазонеспецифичные средства).

#### КЛАССИФИКАЦИЯ:

##### 1. Алкилирующие средства

- а) Хлорэтиламины (допан, сарколизин, циклофосфан)
- б) Этиленимины (тиофосфамид, тиодипин)
- в) Производные нитрозомочевины (нитрозометилмочевина)
- г) Производные метансульфоновой кислоты (миелосан)

##### 2. Антиметаболиты

- а) Антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат)
- б) Антагонисты пурина (меркаптопурин)
- в) Антагонисты пиримидина (фторурацил, фторафур).

##### 3. Разные синтетические средства (проспидин, дикарбазин, натулан, цисплатин)

##### 4. Антибиотики

- а) актиномицины (дактиномицин)
- б) митозаны (митоцин С, порфирамицин)
- в) производные ауреловой кислоты (оливомицин, хромомицин, митрамицин)
- г) антрациклины (дауномицин, рубомицин, адриамицин, карминомицин)
- д) стрептонигрины;
- е) высокомолекулярные соединения белковой природы (блеомицины, флеомицины).

##### 5. Вещества растительного происхождения (колхамин, винбластин, винкристин, подофиллин)

##### 6. Гормоны и их антагонисты

Андрогены: тестостерона пропионат, тестэнат


Эстрогены: синэстрол, фосфэстрол

Кортикостероиды: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон.

Антагонисты эстрогенов: тамоксифена цитрат

Форма А

Страница 65

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

Антагонисты андрогенов: флутамид

**7. Ферменты** (L-аспарагиназа)

**8. Радиоактивные изотопы** (коллоидный раствор металлического золота, содержащего изотоп  $^{198}\text{Au}$ , натрия йодид, меченный радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ )).

**9. Интерфероны**

При проведении химиотерапии злокачественных опухолей широко используют алкилирующие средства. Взаимодействие алкилирующих веществ с ДНК, в том числе поперечное связывание молекул ДНК, нарушает ее стабильность, вязкость и целостность. Это приводит к резкому угнетению жизнедеятельности, алкилирующие средства действуют на клетки в интерфазе. Особенно выражено их цитостатическое влияние в отношении быстро пролиферирующих клеток.

Циклофосфамид метаболизируется в печени с образованием нескольких активных метаболитов. Один из метаболитов, акролеин, может вызывать развитие геморрагического цистита (достаточно серьезного осложнения). Для устранения токсического влияния препарата на мочевой пузырь внутривенно вводят уропротектор 2-меркаптоэтан-сульфонат натрия (МЕСНА), который связывает акролеин.

**Применяются** при гемобластозах, сарколизин наиболее эффективен при семиноме яичка, циклофосфан применяют также при раке яичника, раке молочной железы, раке легкого. Тиофосфамид применяют при раке яичника, молочной железы.

Производные нитрозомочевины эффективны при опухолях мозга, опухолях толстого кишечника и опухолях прямой кишки. Миелосан применяют при обострениях хронического миелолейкоза. Циклофосфамид используют при различных видах злокачественных новообразований, обычно в комбинации с другими противоопухолевыми средствами. Хлорбутил (хлорамбуцил) применяют перорально. Однако в настоящее время его используют редко (заменяя другими алкилирующими противоопухолевыми средствами) из-за выраженных побочных эффектов препарата. Мустин (дегранол) вводят внутривенно при лимфогранулематозе. Это очень токсичный препарат, вызывающий сильную рвоту.

**Побочные эффекты:** угнетение кроветворения, при внутривенном введении - тромбоз, диспепсические явления, снижение половой потенции, выпадение волос.

Длительное применение этих препаратов часто вызывает нарушение гаметогенеза, что в большинстве случаев приводит к развитию бесплодия.

**Антиметаболиты**

1. **Антагонисты фолиевой кислоты** (метотрексат)


2. **Антагонисты пурина** (меркаптопурин)

3. **Антагонисты пириимидина** (фторурацил, фторафур).

Некоторые противоопухолевые средства нарушают синтез ДНК в клетках опухолей. Подобным механизмом действия обладают антиметаболиты, угнетающие синтез пуриновых в пириимидиновых оснований. Химически антиметаболиты лишь похожи на естественные метаболиты, но не идентичны им. В связи с этим они вызывают нарушение обмена веществ, проявляющиеся подавлением синтеза ДНК и, возможно, РНК.

**Антагонисты фолиевой кислоты.** Метотрексат конкурентно ингибирует дигидрофолатредуктазу и угнетает образование тетрагидрофолиевой кислоты и ее коферментной формы - метилен-тетрагидрофолиевой кислоты, которые необходимы для превращения дезоксиуридилловой кислоты (дезоксиуридин-5-монофосфата) в тимидиловую кислоту. Метотрексат нарушает процессы клеточного деления, так как активно размножающимся клеткам для синтеза ДНК необходимо повышенное количество дезокситимидилата. Препарат используют при остром лимфобластном лейкозе, лимфомах и некоторых истинных опухолях.

Антагонисты пириимидина. Фторурацил в клетках опухоли превращается в 5-фтор-3-

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

дезоксиридилловую кислоту, которая ингибирует тимидилсинтетазу (фермент, катализирующий превращение дезоксиридиновой кислоты в тимидилловую). Уменьшение образования тимидиловой кислоты приводит к нарушению синтеза ДНК. Фторурацил вводят преимущественно внутривенно при истинных опухолях, особенно при раке молочной железы. Фторурацил является препаратом выбора при раке толстого кишечника с метастазами. Цитарабин применяют при острых лейкозах и лимфомах.

Антагонисты пурина нарушают синтез пуриновых нуклеотидов, но механизм их действия неясен. Меркаптопурин используют для поддерживающей терапии при остром лейкозе.

Таким образом, метотрексат и меркаптопурин эффективны, главным образом, при остром лейкозе. Фторурацил отличается по спектру антибластомного действия от метотрексата и меркаптопурина. Применяется при раке желудка, поджелудочной железы и толстого кишечника, раке молочной железы.

**Побочные эффекты:** угнетение кроветворения, язвенное поражение пищеварительного тракта, нарушение аппетита, тошнота, рвота, понос, облысение, поражение ногтей, дерматит.

**Разные синтетические средства** (проспидин, дикарбазин, натулан, цисплатин)

Для лечения злокачественных новообразований используют и лекарственные средства других групп (например, прокарбазин).

**Механизм** антибластомного действия объясняют способностью препарата проникать в клетку и взаимодействовать с ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает ее функционирование.

**Применяют** в сочетании с другими антибластомными препаратами при злокачественных опухолях яичка, раке яичников, мочевого пузыря, раке головы, шеи, раке эндометрия, при лимфомах.

**Поражают** каналцы почек, снижают слух, вызывают тошноту рвоту, лейкопению, тромбоцитопению, нарушения со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы, аллергические реакции.

**Антибиотики с противоопухолевой активностью** (дактиномицин, оливомицин, рубомицин, блеомицин, адриамицин, карминомицин, брунеомицин, митомицин)

В качестве противоопухолевых средств широко используют некоторые антибиотики (вырабатываемые различными видами лучистых грибов (*Sfреptomycес*)), которые также взаимодействуют с молекулами ДНК опухолевых клеток.


Первый **противоопухолевый антибиотик** назывался *актиномицином*, очень токсичен.

Противоопухолевые антибиотики делятся на несколько групп: 1) актиномицины (*дактиномицин*); 2) митозаны (*митозин С, порфирамицин*); 3) производные ауреловой кислоты (*оливомицин, хромомицин, митрамицин*); 4) антрациклины (*дауномицин, рубомицин, адриамицин, карминомицин*); 5) стрептонирины; 6) высокомолекулярные соединения белковой природы (*блеомицины, флеомицины*).

Угнетают синтез и функции нуклеиновых кислот.

Доксорубин является одним из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, его используют при острых лейкозах, лимфомах и истинных (солидных) опухолях. Доксорубин является производным антрациклина. Препарат может внедряться между соседними парами оснований ДНК (интеркаляция ДНК), что приводит к угнетению синтеза ДНК и РНК. Вместе с тем доксорубин, вероятно, ингибирует топоизомеразу-II и/или вызывает образование свободных радикалов. Применение препарата в высоких дозах сопровождается развитием кардиотоксических эффектов, вероятно, за счет образования свободных радикалов кислорода, которые из-за недостаточного содержания в миокарде каталазы не инактивируются и вызывают повреждение сердечной мышцы.

*Дактиномицин* применяют при опухоли матки, лимфогранулематозе, *оливомицин* - при

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

опухолях яичка, меланоме, *рубомицин* - при хорионэпителиоме матки, остром лейкозе, ретикулосаркоме.

**Побочные эффекты:** угнетение кроветворения, язвенное поражение пищеварительного тракта, нарушение аппетита, тошнота, рвота, понос, угнетение иммунитета.

**Средства растительного происхождения** (колхамин, винбластин, винкристин, подофиллин)

Алкалоиды барвинка обладают антимиотической активностью, так как угнетают образование веретена деления клеток опухоли, связываясь с микротубулярными белками.

Блокируют митоз в стадии ремиссии.

Винкристин используют при остром лимфобластном лейкозе, лимфомах и некоторых истинных опухолях. Препарат оказывает выраженное нейротоксическое действие. Винбластин используют при лимфомах и тестикулярных тератомах. Он вызывает более выраженное угнетение костномозгового кроветворения, чем винкристин, но обладает меньшим нейротоксическим действием.

Колхамин применяют местно при раке кожи, розевин, - при комбинированной терапии гемобластозов и истинных опухолей, подофиллин - местно при папилломатозе гортани и мочевого пузыря.

#### **Гормональные препараты и антагонисты гормонов**

Применяются достаточно часто.

Глюкокортикоиды (например, преднизолон) угнетают процессы деления клеток, влияя на синтез ДНК. Эти гормоны широко используют в комплексной терапии лейкозов, а также при лимфомах и раке молочной железы.


Половые гормоны и их антагонисты. Рост некоторых злокачественных новообразований (особенно опухолей молочной и предстательной желез) частично зависит от гормонального фона. К регрессии гормонозависимых опухолей может привести удаление некоторых эндокринных желез (например, орхидэктомия при раке предстательной железы), применение гормонов с противоположным действием или антигормональных препаратов. Тамоксифен является антагонистом эстрогенов. Препарат широко используют при раке молочной железы с метастазами у женщин в менопаузе. При раке предстательной железы применяют аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (например, бусерелин), так как они вызывают меньше побочных эффектов, чем фосфэстрол (стильбэстрол). Длительное применение бусерелина сопровождается парадоксальным угнетением секреции лютеинизирующего гормона, что приводит к уменьшению высвобождения тестостерона. Однако противоопухолевый эффект гормонотерапии носит временный характер, так как в опухолевой ткани преобладают гормонезависимые клетки.

В ряде случаев при злокачественных новообразованиях используют иммунодепрессанты (например, циклоспорин и азатиоприн). Эти средства в основном применяют для предупреждения отторжения тканей после трансплантации органов, а также при коллагенозах и других аутоиммунных заболеваниях.

#### **Ферменты (L-аспарагиназа)**

Ряд опухолевых клеток не синтезирует L-аспарагин, который необходим для синтеза РНК и ДНК. L-аспарагиназа ограничивает поступление этой аминокислоты, применяется при лечении острой лейкемии. Нарушает функцию печени, синтез фибриногена, вызывает аллергические реакции.

**Радиоактивные изотопы** (коллоидный раствор металлического золота, содержащего изотоп  $^{198}\text{Au}$ , натрия йодид, меченный радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ )).

<p>Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии</p>	<p>Форма</p>	
<p>Ф – Методические указания к занятию</p>		

### Занятие №34


## **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ. ПРЕПАРАТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ ОБМЕН. СОЛИ ЩЕЛОЧНЫХ И ЩЕЛОЧНО-ЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ.**

**Цель занятия:** Освоить принципы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии острых медикаментозных отравлений, лекарственной аллергии. На примере острых отравлений фармакологическими веществами, повторить материал по токсическим свойствам различных веществ, взаимодействие яда с организмом и патологическое состояние, симптомы связанные с ним, а также усвоить основные принципы терапии и методы детоксикации организма при отравлениях. Изучить роль щелочных и щелочно-земельных металлов в регуляции и регуляции биологических процессов, фармакокинетику и фармакодинамику, а также показания и противопоказания к применению препаратов щелочных и щелочно-земельных металлов.

#### **Вопросы для самоподготовки:**

1. Меры по предупреждению всасывания токсических веществ в кровь при различных путях поступления в организм.
2. Методы удаления токсического вещества из желудочно-кишечного тракта и адсорбированного в тканях.
3. Устранение действия всосавшегося токсического вещества (антидоты).
4. Симптоматическая терапия острых отравлений.
5. Меры помощи при остром отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами (ФОС и др.).
6. Меры помощи при остром отравлении М-холиноблокаторами.
7. Меры помощи при передозировке антидеполяризующих миорелаксантов.
8. Меры помощи при остром отравлении веществами, угнетающими центральную нервную систему (снотворными, средствами для наркоза, морфином, этиловым спиртом).
9. Меры помощи при интоксикации сердечными гликозидами.
10. Меры помощи при передозировке инсулина.
11. Меры помощи при передозировке антикоагулянтов.
12. Меры помощи при отравлении кислотами, щелочами и солями тяжелых металлов.
13. Профилактика острых отравлений и лекарственных аллергических реакций.
14. Роль ионов натрия в организме гипонатриемия и гипернатриемия.
15. Изотонический, гипертонический и гипотонический раствор натрия хлорида. Их применение.
16. Значение ионов калия для функции нервной мышечной системы. Участие в передаче нервного возбуждения. Регуляция обмена калия.
17. Препараты солей калия, их применение в медицинской практике.
18. Физиологическая роль ионов калия. Влияние на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, клеточную проницаемость. Регуляция кальциевого обмена.
19. Препараты солей кальция, их применение.
20. Роль ионов магния в организме. Гипомагниемия и гипермагниемия.
21. Резорбтивное действие магния сульфата, применение.
22. Антагонизм между ионами кальция и магния.
23. Средства, используемые для нормализации кислотно-основного состояния.

**Выписать в форме рецепта и оформить по плану в рецептурную тетрадь**

Ульяновский государственный университет Институт медицины, экологии и физической культуры <b>Факультет последипломного медицинского и фармацевтического образования</b> Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии	Форма	
Ф – Методические указания к занятию		

### следующие лекарственные средства\*:

Адреналина гидрохлорид	Натрия хлорид
Аминостигмин	Норадреналина гидротартрат
Анаприлин	Панангин
Апоморфина гидрохлорид	Пеницилламин (купренил)
Атропина сульфат	Преднизолон
Бемегрид	Прозерин
Гемодез	Протамина сульфат
Глюкагон	Реополиглюкин
Глюкоза	Р-р перманганата калия
Димедрол	Сибазон
Дипироксим	Строфантин К
Дофамин	Тетацин-кальция
Калия хлорид	Трисамин
Кальция хлорид	Унитиол
Кофеин – бензоат натрия	Флумазенил
Магния сульфат	Фуросемид (лазикс)
Мезатон	Хромосмон
Налоксон	

## СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Поддержание постоянства кислотно-основного состояния (КОС) является одним из необходимых условий гомеостаза. Отклонение рН крови от нормальных величин (7,35—7,42), то есть явления ацидоза или алкалоза, могут наблюдаться при патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, отравлениях лекарственными препаратами и ядами, и ряде других состояний. Для ликвидации ацидоза (или алкалоза) необходимо устранить его причины, но в процессе их устранения в невыясненных или тяжелых ситуациях включаются средства, прямо нормализующие КОС.

### СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА: КИСЛОРОД, НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ, ТРИСАМИН

Кислород устраняет артериальную гипоксемию, активизирует в крови и тканях аэробные процессы, способствует утилизации недоокисленных метаболитов разных видов обмена (молочной, пировиноградной, жирных кислот и пр.), то есть ликвидирует явления и гипоксии, и ацидоза. Вместе с тем следует помнить, что гипероксия не менее опасна, чем гипоксия. При избыточном поступлении кислорода в организм наблюдается ряд нежелательных эффектов и, прежде всего, у новорожденных и недоношенных детей. Гипероксия активизирует образование свободных радикалов кислорода (супероксидного аниона, гидроксила; перекиси водорода, атомарного кислорода), которые вызывают окисление липидов клеточных мембран, образование из них перекисей липидов, что повреждает мембраны клеток. Гипероксия нарушает функцию мембран легочной ткани, головного мозга, сетчатки глаза (последнее приводит к развитию ретролентальной фиброплазии и слепоте). В связи с этим рекомендуется назначать новорожденным, особенно недоношенным детям, длительное вдыхание газовой смеси, содержащей не более 30% кислорода. Смесь, содержащую 60% кислорода, можно давать вдыхать ребенку не больше 6-10 ч, 80% — не больше 2—3 ч. Газовая смесь должна быть увлажнена и нагрета. Для профилактики повреждений легких, глаз назначают витамин Е.

Натрия гидрокарбонат при взаимодействии с кислыми продуктами образует натриевые

Форма А

Страница

соли органических кислот и угольную кислоту, которая элиминируется легкими и почками.

В результате исчезает избыток ионов водорода, то есть ацидоз, и возрастает щелочной резерв. Препарат оказывает эффект быстро, но ликвидирует только внеклеточный ацидоз, так как внутрь клеток бикарбонатный анион не проникает. У новорожденных натрия гидрокарбонат следует использовать только в тяжелых случаях метаболического ацидоза, при снижении рН крови ниже 7,2-7,25.

Нежелательные эффекты натрия гидрокарбоната обусловлены возрастанием парциального давления углекислоты и концентрации натрия в плазме крови. Они возникают у больных с тяжелой (III и IV степенью) сердечной недостаточности. Увеличение углекислоты в плазме крови может привести к гиперкапнии и остановке дыхания, чаще наблюдаемой у недоношенных детей. Проникая в клетки (при недостаточной вентиляции легких), углекислота способствует возникновению внутриклеточного ацидоза, сопровождающегося нарушением аэробных и возрастанием анаэробных процессов, увеличивается образование лактата, усугубляющего нарушения КОС. Это проявляется в ухудшении сократительной деятельности сердца, торможении процессов неоглюкогенеза в печени и почках, уменьшении уровня глюкозы в крови. Следовательно, введению натрия гидрокарбоната должны предшествовать мероприятия по налаживанию адекватной вентиляции легких — оксигенотерапия. Вливание натрия гидрокарбоната приводит к торможению диссоциации оксигемоглобина и этим снижает доставку кислорода тканям, усугубляя их гипоксию. Поэтому к назначению препарата больным с сердечной недостаточностью надо относиться осторожно. Задержка натрия в организме, особенно при его недостаточной экскреции (в младшем возрасте или заболевании почек), приводит к повышению осмотического давления плазмы крови, гиперволемии, опять же к увеличению нагрузки на сердце и к отекам. Поэтому гипернатриемия может быть причиной внутричерепных кровоизлияний у новорожденных, особенно недоношенных детей, у которых в связи с недостаточным развитием базальной мембраны клеток эндотелия капилляров мозга, выполняющих функцию гемато-энцефалического барьера, гиперволемия и гиперосмолярность плазмы приводит к «открытию» гематоэнцефалического барьера и развитию внутримозговых геморрагии. Проникновение натрия в цереброспинальную жидкость и повышение ее осмотического давления способствует внутриклеточному обезвоживанию мозга и нарушению его функции. Вводить растворы натрия гидрокарбоната целесообразно внутривенно медленно, капельно в 4% или 2% концентрации. После его введения следует назначить фуросемид, чтобы ускорить выведение излишнего для организма натрия.

Трисамин (трисаминол, трисбуфер) — слабое основание, являющееся акцептором ионов водорода. В растворе взаимодействует с кислотами, в частности, с угольной, убирая ион водорода и оставляя бикарбонатный анион.

Оставшиеся от кислот анионы, преимущественно органические, подвергаются метаболизму, а бикарбонатный анион увеличивает щелочные резервы. 30% трисамина в виде целых недиссоциированных молекул проникает через мембраны клеток и через гематоэнцефалический барьер в мозг. Поэтому трисамин может устранить не только внеклеточный, но и внутриклеточный ацидоз, в том числе и в нейронах мозга. Эффект трисамина в отличие от натрия гидрокарбоната развивается сравнительно медленно. Примерно 80% его выводится в течение 3 суток в неизменном виде почками, и повторные введения допустимы лишь через 2-3 суток.

Трисамин назначают при метаболическом ацидозе любого происхождения (шок, коллапс, ожоги, диабетическая кома, отравления барбитуратами, салицилатами и т. д.). Помимо буферных свойств трисамин обладает действием осмотического диуретика, подщелачивает мочу, увеличивает выведение с мочой натрия, калия и глюкозы. Поэтому к раствору трисамина обычно добавляют натрия и калия хлориды, глюкозу. Для новорожденных раствор трисамина сочетают только с раствором глюкозы из-за опасности возникновения гиперосмолярности плазмы.

При передозировке трисамина могут развиваться алкалоз, остановка дыхания (из-за



связывания ионов водорода в регулирующих дыхании нейронах), гипо-гликемия, гипотония, тошнота, рвота. Трисамин вводят внутривенно медленно, новорожденным — в пупочную вену; введение в пупочную артерию недопустимо, так как наблюдаются тяжелые осложнения в форме некрозов, порезов и т. д.

### **СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА**

Метаболический алкалоз возникает при большой потере хлоридов (например, при рвоте, диарее, назначении мочегонных средств — фуросемида, этакриновой кислоты), при накоплении в организме натрия в большем количестве, чем хлоридов (при гиперальдостеронизме, вливаниях натрия гидрокарбоната, натриевых солей, карбенициллина и пр.), при избыточном назначении органических кислот (лактата, ацетата), которые в организме подвергаются метаболизму, а фиксированные основания остаются, а также при недостатке протеинов в сыворотке, нейтрализующих избыток сильных катионов (натрия, калия, кальция, магния). Метаболический алкалоз обычно сочетается с внутриклеточным ацидозом, гипокалигемией и гипокальциемией.

Для устранения метаболического алкалоза используют калия хлорид, аскорбиновую кислоту, диакарб, аргинина гидрохлорид, кислоту хлористоводородную.

Калия хлорид возмещает недостаток не только хлоридов, но и калия. Его лучше вводить вместе с глюкозой и инсулином, чтобы облегчить попадание калия в клетку и этим способствовать ликвидации внутриклеточного ацидоза. К тому же, поступая в клетку, калий может вытеснить из нее связанный с внутриклеточными белками ион водорода, поступающий в плазму крови, что способствует ликвидации алкалоза.

Аскорбиновая кислота используется в больших дозах — 1000-1500 мг.

Диакарб — ингибитор карбоангидразы, способствует выведению из организма натрия и бикарбонатов, используют у детей в дозе 25-50 мг/кг в сутки.

Иногда применяют раствор аргинина гидрохлорида, вводимый внутривенно капельно, длительно, но он противопоказан детям с нарушенной выделительной функцией почек, так как у них может возрасти уровень мочевины в крови и развиться гиперкалиемия.

0,1 N раствор кислоты хлористоводородной назначают внутривенно капельно, разводя в 5% растворе глюкозы.

Респираторный алкалоз чаще является следствием гипервентиляции, развивающейся при лихорадке, энцефалите, черепно-мозговой травме.

Для устранения респираторного алкалоза необходимо ликвидировать его причину. В помощь можно назначить средства, успокаивающие чрезмерно возбужденный дыхательный центр (фенобарбитал, сибазон и пр.).

Димефосфон — отечественный препарат — может быть отнесен к лекарственным средствам, нормализующим КОС. Механизм его действия еще недостаточно ясен, хотя известно, что он обладает антиоксидантным действием.

Его назначают внутрь детям любого возраста, начиная с периода новорожденности. После его приема больными, например, с тяжелой пневмонией, через 2—3 суток нормализуется КОС, повышается рН; концентрация стандартного бикарбоната, снижается дефицит оснований (в контрольной группе аналогичных детей названные изменения возникают лишь на 4-6 сут). Нормализация КОС способствует улучшению деятельности сердца, кровоснабжения тканей, реологии крови, снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает антимикробную функцию нейтрофилов (очень чувствительную к гипоксии), увеличивает содержание в крови Ig M и A. Прием димефосфона улучшает состояние больных и при другой патологии, например, при бронхиальной астме; у них постепенно снижается число и тяжесть приступов удушья. Осложнений от приема димефосфона обычно не отмечают.

### **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ**

Особенность неотложной помощи при острых отравлениях заключается в необходимости сочетанного проведения следующих лечебных мероприятий:

1. Этиотропное лечение. Прекращение воздействия и ускоренное выведение токсического вещества из организма (методы активной детоксикации). При ингаляционных отравлениях – удалить пострадавшего из зараженной атмосферы. При кожной аппликации – обмыть пораженный участок кожи мыльным раствором или водой.

2. Патогенетическое лечение. Срочное применение специфической (антидотной) терапии, благоприятно изменяющей метаболизм токсического вещества в организме или уменьшающей его токсичность.

Симптоматическое лечение. Проведение сидромальной, симптоматической терапии, направленной на защиту и поддержание жизненно важных функций организма, в первую очередь, обеспечение адекватного дыхания и стабилизацию гемодинамики.

#### **Этиотропное лечение**

Этиотропное лечение подразумевает под собой активную детоксикацию организма.

Выделяют следующие методы:

Очищение желудочно-кишечного тракта: Вызывание рвоты механическим раздражением корня языка или задней стенки глотки, рвотными средствами (апоморфин, ипекакуана).

Зондовое промывание желудка(особенно важно на догоспитальном этапе). Должно проводиться в первые сутки с момента отравления. До введения зонда необходимо провести туалет полости рта, при повышенном глоточном рефлексе полезно введение атропина, а у больных в бессознательном состоянии необходима предварительная интубация трахеи трубкой с раздувной манжетой. Недопустимо насильственное введение зонда сопротивляющемуся больному, возбужденному от действия яда или окружающей обстановки. Зонд должен быть смазан вазелиновым маслом, и по размерам соответствовать физическим данным больного. Во время выполнения всей процедуры средним медицинским персоналом необходимо участие врача или постоянный контроль с его стороны; врач ответственен за безопасность процедуры. Для промывания желудка используют 12-13 л воды комнатной температуры, вводимой порциями по 300-500 мл. Последнюю порцию промывных вод необходимо постараться полностью удалить из желудка, нажимая на живот, для предотвращения аспирации у больных в коматозном состоянии. После окончания промывания рекомендуется ввести через зонд солевое слабительное (р-ра магния сульфата 30%-100-150 мл), вазелиновое масло(100мл), активированный уголь или энтеросорбент (1 ст.ложка в 80-100 мл воды), при ожогах альмагель (50 мл). При необходимости промывание желудка повторяют через 3-4 часа.

Промывание кишечника (очистительная клизма, кишечный лаваж), фармакологическая стимуляция кишечника (р-р калия хлорида 4%-10-15 мл в/в и питуитрин -10 ЕД в/м), электрическая стимуляция кишечника.

Метод форсированного диуреза. Позволяет в 5-10 раз ускорить выведение токсических веществ из организма. Метод показан при большинстве интоксикаций, когда выведение токсических веществ осуществляется преимущественно почками. Включает три последовательных этапа: водную (жидкостную) нагрузку, внутривенное введение диуретиков и заместительную инфузию растворами электролитов. Предварительно компенсируют развивающуюся при тяжелых отравлениях гиповолемию внутривенными введениями плазмозамещающих растворов и создают водно-электролитную нагрузку а объеме 1-1,5-2 л. При возможности одновременно определяют концентрацию токсического вещества в крови, моче. Р-р мочевины 30% или р-р маннитола 15 % в дозе 1г/кг вводят в/в струйно в течение 10-15 мин. Фуросемид (лазикс) вводят в/в в дозе 80-200 мг. Сочетанное применение осмо- и салуретиков увеличивает диуретический эффект. Продолжают водно-электролитную нагрузку и корректируют возможные электролитные нарушения раствором, содержащим 4,5г хлорида калия, 6 г хлорида натрия. 10 г глюкозы на 1 л р-ра. Скорость введения растворов должна соответствовать скорости диуреза (800-1200 мл/час). Высокий диуретический эффект сохраняется в течение 3-4 ч. Этот цикл при необходимости повторяют через 4-5 ч до полного удаления ядовитого вещества из кровеносного русла(до трех суток, под контролем концентрации ионов калия и натрия, кальция в плазме). Метод не применяют при

интоксикациях, осложненных острой сердечно-сосудистой недостаточностью (стойкий коллапс), застойной сердечной недостаточности, нарушении функции почек с олигурией, азотемией. У больных старше 50 лет эффективность форсированного диуреза заметно снижена. Гемодиализ. Проводится с помощью аппарата «искусственная почка» при отравлениях диализирующимися веществами, которые способны проникать через полупроницаемую мембрану диализатора в омывающий диализирующий раствор.

Метод применяют как мероприятие неотложной помощи в раннем токсикогенном периоде отравлений, когда яд определяется в крови. Наиболее эффективен ранний гемодиализ при тяжелых отравлениях барбитуратами, солями тяжелых металлов, метиловым спиртом, этиленгликолем, фосфорорганическими соединениями, дихлорэтаном.

Гемосорбция. Детоксикационная гемосорбция – перфузия крови больного через специальную колонку с активированным углем или другим видом сорбента - является эффективным методом удаления ряда токсических веществ из организма, при отравлениях барбитуратами короткого действия и другими психотропными средствами, фосфорорганическими веществами, хлорированными углеводородами, кардиотоксическими средствами, этиленгликолем и др.

Химиогемотерапия. Способ усиления биотрансформации различных ксенобиотиков с помощью их непрямого окисления гипохлоритом натрия.

Электрохимическую детоксикацию организма проводят инфузиями в магистральные вены раствора гипохлорита натрия, приготовленного на аппарате «ЭДО-4» при силе тока 3А в течение 5 мин (0,06% р-ра-400,0), с предварительным контролем уровня гликемии и его коррекцией, скоростью введения 40-60 кап. в 1 мин. Процедуру применяют в сочетании с другими методами детоксикации у больных в токсикогенной и соматогенной стадиях острых отравлений психотропными средствами (бензодиазепинами, фенотиазинами, лепонексом, димедролом и др.), алкоголем, метгемоглобинообразователями, другими ксенобиотиками. Непосредственно наблюдаемыми эффектами процедуры является уменьшение глубины коматозного состояния или выход из него через 13-60 мин после введения 400,0 раствора, уменьшение выраженности метаболического ацидоза, а в последующем – более мягкое течение гипостатических пневмоний и других осложнений, уменьшение билирубинемии, креатининемии и других проявлений эндотоксикоза. Метод не применяется при отравлении веществами, при отравлении веществами, при окислении которых образуются более токсичные метаболиты (метанол, фосфорорганические соединения, хлорированные углеводороды и др.).

Таким образом, в лечении экзо- и эндотоксикозов оптимально комплексное использование «основных» и «вспомогательных» методов детоксикации.

### **Средства патогенетической (антидотной) терапии острых отравлений**

**Антидотная терапия.** Основана на специфической способности одних веществ влиять на токсикокинетику других. Сохраняет свою эффективность на ранней токсикогенной стадии острых отравлений, используется при достоверной клинико-лабораторной идентификации острого отравления.

1. Антидепрессанты – трициклические: физостигмин (эзерин); аминостигмин.
2. Метгемоглобин-образователи (анилин, нитриты сероводород, угарный газ) - Метиленовый синий в виде хромосона: 1 % метил синий в 25% р-ре глюкозы аскорбиновая кислота в/в 1-2 мг/кг до 50-100 мг в/в 200 мг 600 мг/сут.
3. Антикоагулянты непрямого действия - Викасол, витамин К1 1% р-р по 1,0 в/м.
4. Гепарин (антикоагулянт прямого действия) – Протамина сульфат в/в медленно 1 мл: на 1000 ЕД.
5. Алкоголь – Глюкоза в/в по потребности
6. Атропин – Физостигмин (эзерин), аминостигмин 0,1% р-р по 1,0 п/к
7. Барий и его соли- Магния сульфат 5-10 г внутрь
8. β- адреномиметики – Анаприлин в/в 2,5 мг за 30 мин.
9. β- блокаторы – Глюкагон, дофамин, адреналин, в/в медленно 5-10 мг в/в по потребности.

10. Бензодиазепины- Flmazenil (Anexate) в/в 0,3 мг, затем 0,1 мг/мин.
11. Бромиды-хлорид натрия в/в, перорально.
12. Галоперидол – Циклодол, кофеин, аминазин в/в, в/м, п/к.
13. Глюкозиды сердечные - Калия хлорид, атропин, антидигоксин (антитела FАВ) по потребности 80 мг антител на 1 мг гликозидов.
14. Изониазид – Пиридоксин (витамин В6 1 г на 1 г изониазида).
15. Инсулин, сахароснижающие сульфаниламиды – Глюкоза, Глюкагон по потребности в/в , в/м, п,к 1-2 мг, адреналин.
16. Препараты железа – Десферал внутрь 5-10 г, в/м по 1-2 г каждые 3-12 час.
17. Кальция хлорид – натрия хлорид, магния сульфат в/в капельно 0,9% р-р в/м 25% р-р.
18. Метанол, этиленгликоль - Этиловый спирт , 4-метипиразол (Fomtpizole®) 1-2 г/кг в сутки 30-50 мг каждые 4-6 часов.
19. Сероводород – Кислород, Ацизол, Ингаляцин, ГБО, 6% р-ра 1 мл.
20. Опиаты, морфин, кодеин, промедол – Налоксон в/в, в/м, п/к по 0,4 мг.
21. Парацетамол, бледная поганка – N –ацетилцистеин (Fluimucil®) ACC®Injekt) 140 мг/кг в/в.
22. Синильная кислота, цианиды, - Натрия нитрит, Аминилнитрит 1% р-р 10,0 в/в повторно ингаляции (2-3 ампулы).
23. Соединения тяжелых металлов – Натрия тиосульфат, Унитиол, Тетацин-кальция , ЭДТА - 30% р-р -5,0-10,0 в/в; 5% р-р – 5,0- 10,0 1мл/10 кг массы. В/в; перорально 2 г/сутки 2-4 г через 6 часов 1 г/сутки; в/м 40% р-р до 6-9 мл/сут.
24. Укусы змей – специфическая противозмеиная сыворотка в/м 500-1000 ЕД.
25. Фосфорорганические соединения - Атропина сульфат, изонитразин, дипироским, аллоксим, диэтиксим в/в 1 мг по потребности. В первые сутки по показаниям.

### **ПРЕПАРАТЫ НАТРИЯ, КАЛИЯ, МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ**

Каждый из перечисленных металлов играет важную роль в регуляции многих биологических процессов. Их недостаток или избыток в организме нарушает нормальный обмен и функцию как отдельных органов, так и всего организма.

*Препараты натрия.* Ион натрия содержится преимущественно в плазме крови и во внеклеточной жидкости, поддерживая в них осмотическое давление и поляризацию клеточных мембран (потенциал покоя). Его проникновение через мембрану обуславливает возникновение как возбуждающего постсинаптического потенциала, так и потенциала действия, без которых невозможна ни передача нервных импульсов, ни функция практически всех органов и тканей организма.

В качестве препарата натрия применяют преимущественно натрия хлорид. Его используют в виде изотонического, гипотонического и гипертонического растворов.

Изотонический (0,85%) раствор натрия хлорида применяют для разведения различных веществ, назначаемых в форме инъекций. Используют его и для возмещения потерь воды и натрия при различных формах обезвоживания у детей. Обычно для этой цели его вливают вместе с 5% (изотоническим) раствором глюкозы (который рассматривают как источник воды, так как глюкоза быстро сгорает) в разных соотношениях (в зависимости от формы обезвоживания). При вододефицитном обезвоживании, когда воды теряется больше, чем натрия (при одышке, лихорадке, рвоте и других состояниях), 1 объем изотонического раствора натрия хлорида смешивают с 1-2 объемами 5% раствора глюкозы. При соледефицитном обезвоживании, то есть при гипонатриемии, когда натрия теряется больше, чем воды, например, при поносах, почечной и надпочечниковой недостаточности, при обильном потоотделении, сочетающемся с неконтрольным употреблением воды, при бессолевой диете, сочетающейся с применением мочегонных, с удалением асцитической жидкости и пр., напротив, смешивают 3-4 объема изотонического раствора натрия хлорида с 1 объемом 5% раствора глюкозы. При этой форме обезвоживания нередко вливают и гипертонические растворы (2-5%) натрия хлорида для более быстрого восстановления осмотического давления плазмы крови и внеклеточной жидкости. Иначе осмотическое давление в клетке оказывается

выше, чем в плазме крови, и вода, устремляясь в клетки, вызывает внутриклеточный отек с нарушением клеточного обмена, потерей калия, развитием внутриклеточного ацидоза.

Гипонатриемия проявляется беспокойством, общим возбуждением, тошнотой, головокружением, резкой гипотонией мышц и в то же время мышечными подергиваниями, тонико-клоническими судорогами, коллапсом. Все это связано с нарушением функции как периферических органов и тканей, так и центральной нервной системы.

Вливание растворов натрия хлорида, особенно гипертонического, должно производиться под постоянным контролем, так как у больного могут развиваться острая сердечная недостаточность, отек легких.

Недопустима быстрая коррекция гипонатриемии! Она может вызвать миелолиз Варолиевого моста, проявляющийся в спутанности сознания, коме, бульбарных расстройствах, пара- и тетраплегии (или парезах) и развитии отека мозга, заканчивающегося гибелью больного.

Гипертонический (10%) раствор натрия хлорида используют местно, накладывая смоченные им тампоны на гнойные раны, для отсасывания раневой жидкости, ее содержимого (ее ток идет в сторону более высокого осмотического давления), гноя, т. е. для очищения ран.

В качестве препаратов натрия можно рассматривать также натрия сульфат, используемый в качестве слабительного, натрия гидрокарбонат, применяемый как щелочное вещество, раствор Рингера-Локка, в 1 л которого (приготовленного на воде для инъекций) содержится 9 г натрия хлорида, натрия гидрокарбоната, кальция хлорида и калия хлорида по 0,2 г, глюкозы 1 г, а также глюкозо-солевые растворы для оральной дегидратации.

*Препараты калия.* Ионы калия содержатся преимущественно внутри клетки, поддерживая поляризацию клеточных мембран, стимулируя активность многих ферментных систем, в частности, систем, участвующих в синтезе АТФ, гликогена, белков, ацетилхолина и пр.

Недостаточное содержание калия в организме может быть следствием усиленного выведения его из желудочно-кишечного тракта во время рвоты или поноса. Он может выводиться также почками при назначении некоторых мочегонных, особенно тиазидов или диакарба, гормональных препаратов (гидрокортизона и пр.), при интоксикации сердечными гликозидами и т. д. Гипокалиемия может развиваться после введения препаратов инсулина, увеличивающего проникновение иона калия в клетки. Гипокалигестия (уменьшение содержания калия в тканях) может развиваться при генерализованной или локальной гипоксии даже при нормальной концентрации калия в плазме крови: сокращение образования АТФ нарушает возврат калия в клетку.

Потеря калия клеткой сопровождается замещением его другими катионами: натрием (на 2/3) и водородом (на 1/3), что приводит к развитию внутриклеточного ацидоза и отека и к внеклеточному алкалозу в результате исчезновения иона водорода из плазмы крови. Гипокалиемия (менее 4 ммоль/л, критический уровень — 1,5 ммоль/л) и гипокалигестия проявляются тяжелыми нарушениями функций практически всех органов и тканей. Наиболее ранними признаками гипокалигестии обычно бывают нарушения деятельности сердца: слабость сокращений (результат недостаточного энергообразования и синтеза сократительных белков), аритмии — экстрасистолы, преимущественно желудочковые, блоки (результат нарушения реполяризации мембран Р-клеток и клеток проводящей системы). На ЭКГ при этом отмечают снижение и уплощение зубца Т, уменьшение и расширение комплекса QRS. Помимо нарушений деятельности сердца, у ребенка отмечают атонию кишечника (метеоризм, запоры, парезы), ослабление сокращений скелетных мышц, дыхательной мускулатуры, что особенно опасно.

В качестве препарата наиболее часто используют калия хлорид. Его назначают внутрь для профилактики гипокалиемии у детей, получающих диакарб или тиазиды, гормональные препараты, сердечные гликозиды, после хирургических операций совместно с анаболическими препаратами для более эффективного синтеза белка.

Внутривенно его вливают в виде 7,5% раствора (в 1 мл содержится 1 мэкв  $K^+$ ) при

тяжелой гипокалиемии, аритмиях сердца, при начальных формах интоксикации сердечными гликозидами (когда еще не произошло резкого увеличения содержания калия в плазме крови), при упорных рвотах, поносах, парезах кишечника. Большое значение имеет вливание раствора калия при внутриклеточном ацидозе, обычно сочетающемся с внеклеточным алкалозом, при пароксизмальных семейных параличах, связанных с внезапным выведением калия из организма.

Существует ряд препаратов, которые облегчают поступление калия в клетку и этим ускоряют ликвидацию гипокалиемии. Прежде всего, этим свойством обладают инсулин с глюкозой. Поэтому специально готовят так называемые поляризирующие смеси, например 250 мл 5% раствора глюкозы, 30 мл 2% раствора калия хлорида и 8-10 ЕД инсулина. Особенно эта смесь показана при нарушениях деятельности сердца, внутриклеточном ацидозе. При гиперволемии и гипергидратации применяют смесь, состоящую из 100 мл 10% раствора глюкозы, 2 ЕД инсулина, 4 мл 7,5% раствора калия хлорида и 1 мл 10% раствора кальция глюконата.

К препаратам калия относятся также панангин и аспаркам, представляющие собой комбинацию аспарагинатов калия и магния (с несколько разными соотношениями). И аспарагинат, и ионы магния также облегчают проникновение ионов калия в клетку. В основном их применяют внутрь при нарушениях ритма и слабости сердечных сокращений, например, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В экстренных случаях (острый приступ аритмии сердца) панангин вводят и внутривенно.

К веществам, облегчающим попадание калия в клетку, относят и оксibuтират натрия.

При неосторожном вливании растворов калия хлорида, особенно детям с почечной недостаточностью, может развиваться гиперкалиемия (содержание калия в плазме крови выше 6 ммоль/л, критическая концентрация — 9,5-10 ммоль/л), проявляющаяся в повышении нервной и мышечной возбудимости, а также в нарушении ритма сердечных сокращений (блоки).

Для устранения гиперкалиемии назначают вливание раствора инсулина с глюкозой, увеличивающих поступление калия в ткани, где он задерживается вместе с вновь синтезированным гликогеном (на 1 г последнего расходуется 13 мг калия). Одновременно можно вводить препараты кальция, являющегося антагонистом калия.

*Препараты магния.* Магний — преимущественно внутриклеточный катион (99%), содержится в костях (60%), мышцах, эритроцитах и пр. В плазме крови содержится всего 1% от его общего количества, поэтому изменение в ней концентрации магния мало сказывается на его содержании в организме. Для определения дефицита магния используют нагрузочную пробу. В норме за 24 ч выводится 80% введенной дозы; меньшее выведение свидетельствует о задержке магния в тканях и о его недостаточном содержании. У новорожденных для этой цели вливают 0,12 мл/кг 25% раствора сульфата магния. При этом у большинства недоношенных и у 50% доношенных новорожденных обнаруживают его дефицит.

Гипомагниемия может возникнуть из-за нарушения всасывания магния в дистальном отделе тонкой кишки при энтеритах, спру, кишечном лимфостазе, а также при стеаторее, то есть при образовании невсасывающихся солей магния с жирными кислотами; при интенсивной потере кишечной жидкости, содержащей достаточно высокие количества магния, при длительных поносах, язвенном колите, избыточном назначении слабительных и пр.; повышенной экскреции почками. В почках он фильтруется в клубочках, а затем реабсорбируется в толстом отделе восходящего колена петли нефрона. Реабсорбция магния связана с кинетикой кальция и натрия: при интенсификации натрий-уреза и кальцийуреза увеличивается выведение и магния. Поэтому любое вливание растворов, содержащих названные катионы, увеличивает выведение с мочой и магния. Любая гиперкальциемия (в том числе даже вследствие временной гиперфункции околощитовидных желез) приводит к потере магния. Мочегонные, влияющие на петлю нефрона (фуросемид, этакриновая кислота, ртутные препараты), увеличивают выведение магния из организма. Аналогичный эффект вызывают сердечные гликозиды, гентамицин и другие аминогликозидные антибиотики, осмотические мочегонные и алкоголь. Реабсорбция магния нарушается также при состоянии ацидоза,

гипофосфатемии. Многие заболевания почек, в том числе гломерулонефрит, пиелонефрит, характеризуются нарушением реабсорбции и повышенной потерей магния. Недостаточное белково-энергетическое питание детей сопровождается дефицитом магния (у них резко снижается его содержание в мышцах).

Магний активирует мембранную  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФазу, удаляя натрий из клетки и возвращая в нее калий. Этим он способствует сохранению нормального внутри- и внеклеточного содержания названных ионов, поляризацию клеточных мембран. Снижая содержание натрия в гладкой мускулатуре сосудов, он косвенно препятствует обмену натрия на кальций с помощью специального механизма и этим снижает содержание в ней кальция, а, следовательно, и резистентность сосудов. Это предотвращает или снижает развитие и артериальной гипертензии, и спазма коронарных сосудов. Увеличивая поступление калия в клетки миокарда, магний способствует его влиянию на синтез гликогена, АТФ, сократительных белков, а, следовательно, и нормализации силы сердечных сокращений. Миокард содержит достаточные количества магния и быстро его расходует, за три часа его обменивается 50%.

Магний активирует освобождение паратгормона и повышает реакцию костной ткани на него, повышает активность гидроксилазы в почках, переводящей кальцидиол в кальцитриол — гормоноподобный метаболит витамина D; магний участвует в регуляции освобождения многих нейромедиаторов (тормозя этот процесс), в том числе освобождение ацетилхолина, норадреналина, возбуждающих аминокислот (глутаминовой и аспарагиновой аминокислот), то есть участвует в регуляции возбудимости центральной и периферической нервной системы. Наконец, магний поддерживает эластичность мембран эритроцитов, способствует освобождению простаглицлина из эндотелия сосудов, улучшая этим микроциркуляцию в тканях. Последнее имеет особенно большое значение при позднем токсикозе беременных, при котором отмечают ухудшение микроциркуляции в плаценте.

При недостаточности магния в организме нарушается активность околотитовидных желез и освобождение их гормона, что приводит к уменьшению содержания кальция в плазме крови. К тому же при гипомагниемии угнетена реакция тканей на паратгормон (из-за недостаточной активности соответствующей аденилатциклазы). Гипокальциемия у таких детей не устраняется витамином D.

Гипомагниемия часто сочетается с гипокалиемией, так как нарушается реабсорбция калия в клетки тканей, особенно в миокард и скелетные мышцы. В результате развивающейся гипокалигемии возникают аритмии сердечной деятельности, повышается чувствительность миокарда к токсическому действию сердечных гликозидов, развивается мышечная слабость, сопровождающаяся (из-за гипокальциемии) фасцикуляцией, подергиванием мышц, даже локальными или генерализованными судорогами. При недостаточности магния нарушается эластичность клеточных мембран, в частности, мембран эритроцитов, что укорачивает их «жизнь» и приводит к анемии. Эта анемия характеризуется ретикуло-, сферо- и микроцитозом, гиперплазией костного мозга.

Основным препаратом магния является магния сульфат. Для получения резорбтивного эффекта его вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно). Применяют его для восстановления нормального содержания магния в организме, а также для угнетения центральной нервной системы и понижения артериального давления. Возмещение потерь магния устраняет все перечисленные признаки гипомагниемии.

Магния сульфат назначают детям младшего возраста для устранения гипокальциемии, не поддающейся лечению паратгормоном и витамином D; новорожденным — для профилактики вторичной асфиксии, более быстрого восстановления функций, нарушенных при гипоксии, увеличения выживаемости (при неблагоприятном течении беременности у матери); детям любого возраста для борьбы с аритмиями сердца неясной этиологии, для лечения анемий, особенно связанных с рахитом.

Гипермагниемия возникает при введении избыточных количеств магния сульфата. У новорожденных она может быть после введения названного препарата матери во время родов. В период новорожденности выведение магния почками происходит очень медленно.

Гипермагниемия характеризуется угнетением центральной нервной системы, дыхания, рефлекса, сосания, мышечной слабостью, снижением артериального давления. Для устранения этих нежелательных явлений, особенно у новорожденных, назначают препараты кальция.

*Препараты кальция.* Физиологическая роль кальция в организме огромна. От него зависит активность каждой клетки; освобождение медиаторов и гормонов, участвующих в интеграции функций организма, его систем; активность автономных клеток — водителей ритма и в сердце, и в других органах (в частности, в желудочно-кишечном тракте). С кальцием связана активность огромного количества различных ферментов, факторов свертывающей системы крови, тучных клеток и т. д. Кроме того, кальций в виде фосфорнокислых солей представляет собой основу скелета.

Существует ряд факторов, регулирующих кальциевый обмен в организме. Из них наиболее важное значение имеют паратгормон, кальцитонин, витамин D (вернее его активные метаболиты).

Кальций активно транспортируется плацентой к плоду. В третьем триместре беременности прирост кальция в организме плода особенно велик (119-151 мг/(кг в сут)), одновременно высок и прирост фосфатов (до 60-85 мг/(кг в сут)), к концу беременности их прирост снижается (до 89 и 48 мг/кг в сут) соответственно). При преждевременном рождении столь интенсивного прироста Са и Р в организме ребенка не происходит, так как в молоке матери их содержится мало (30-35 мг/дл Са и 10—15 мг/дл Р). Это и является одной из причин последующего развития остеопении или рахита недоношенных. Поэтому в молоко и молочные смеси, назначаемые недоношенным, необходимо добавлять и Са и Р. В 1 дл молока их должно быть 85 и 33 мг соответственно.

Гипокальциемия — это концентрация Са в сыворотке крови меньше 1,75 ммоль/л, а ионизированного Са меньше — 0,87—0,75 ммоль/л. Ее отмечают у большого процента новорожденных детей от женщин с инсулинозависимым диабетом, у недоношенных новорожденных, у детей, перенесших в родах гипоксию (сопровождаемую повышением уровня кальцитонина в плазме крови, который препятствует мобилизации кальция и фосфатов из костей под влиянием паратгормона). При гипоксии новорожденных, наряду со снижением уровня кальция в плазме крови, падает его уровень и в эритроцитах, что сопровождается уменьшением содержания в них 2,3-дифосфоглицерата, а это нарушает отдачу кислорода тканям, усугубляя гипоксию. Введение гидрокарбоната натрия для ликвидации метаболического ацидоза снижает уровень ионизированного кальция в плазме крови.

Гипокальциемия может развиваться при переливании растворов, не содержащих кальция (изотонический раствор натрия хлорида, глюкозы и др.), «цитратной» крови (то есть донорской крови, к которой добавили натрия цитрат для связывания кальция и предотвращения ее свертывания). Она может быть следствием гиповитаминоза D, гипопаратиреоидизма. Снижается активность кальция и при алкалозе, при котором увеличивается связывание этого катиона с белками плазмы, а свободная (активная) его фракция уменьшается. У новорожденных гипокальциемия может быть следствием гипомагнемии и функционального гипопаратиреоидизма. Последний связывают с гиперпаратиреоидизмом матери, возникшим из-за недостаточности у нее во время беременности витамина D, чему способствует патология печени, желчных путей.

Гипокальциемия проявляется типичными судорогами, ларингоспазмом, симптомами Хвостека, Труссо, резким усилением перистальтики кишечника, угнетением миокарда (на ЭКГ удлинение интервала ST) вплоть до остановки сердца. У новорожденных ларингоспазм и симптомы Хвостека и Труссо обычно не отмечают, но у них возникают поверхностное дыхание, эпизоды апноэ, бледность или цианоз кожи, тахикардия, повышенная возбудимость, подергивание и тремор конечностей, вздутие живота, судороги.

К препаратам кальция относят кальция хлорид и кальция глюконат. Кальция хлорид — соль сильной кислоты, быстро диссоциирует. Его вводят внутрь или внутривенно. Кальция глюконат — соль слабой кислоты, медленно диссоциирует, его можно вводить еще и внутримышечно, и даже под кожу, что очень удобно в младшем детском возрасте.



Названные препараты применяют для ликвидации гипокальциемии, устранения токсических эффектов гиперкалиемии и гипермагниемии, так как кальций является антагонистом этих катионов. Препараты кальция применяют (вместе с витамином D) для лечения рахита, остеомалации, при незаращении костных переломов, для повышения свертываемости крови (особенно, если она была нарушена переливанием жидкостей без кальция). Препараты кальция широко используют при экссудативных состояниях, связанных с воспалением (плевриты, синуситы и др.), аллергическими реакциями немедленного типа, так как кальций понижает проницаемость сосудистой стенки, входя в состав межклеточного вещества. Кроме того, фиксируясь в избыточном количестве на поверхности мембраны тучной клетки, он, вероятно, меняет ее конформационные свойства, чем мешает проникновению кальция внутрь нее и развитию последующего каскада явлений.

Назначают препараты кальция также для восстановления нервно-мышечной проводимости импульсов, нарушенных у детей аминогликозидными антибиотиками. Вместе с раствором адреналина (после предварительного введения атропина) его вводят в сердце во время внезапной его остановки, например при наркозе.

Прием раствора кальция хлорида внутрь может вызвать у ребенка рвоту в результате резкого раздражения слизистой оболочки желудка, а внутривенное введение нередко сопровождается расширением сосудов вследствие освобождения сосудорасширяющего фактора из эндотелия артериол (оксида азота), снижения артериального давления, зуда. Быстрое внутривенное введение кальция хлорида может вызвать нарушение сердечной деятельности и даже остановку сердца (результат блокады  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФазы в клетках миокарда). При попадании под кожу раствор кальция хлорида вызывает ее некроз. Из сказанного следует, что детям предпочтительнее назначать кальция глюконат.

Гиперкальциемия (уровень Са в плазме крови выше 2,74 ммоль/л) наблюдается при длительном приеме тиазидных мочегонных, высоких доз витаминов D, А. Ее признаками могут быть сонливость, полиурия, анорексия, рвота, запор, обезвоживание, гипертония, аритмии сердца, нефрокальциноз, поражения глаз из-за отложения Са. Для снижения уровня Са в плазме крови назначают фуросемид (увеличивающий выведение Са с мочой), преднизолон (нарушающий всасывание кальция в кишечнике), в более тяжелых случаях — натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (увеличивающей выведение Са с мочой), кальцитонин (препятствующий рассасыванию костей).

Ксидофон — комплексен, связывающий Са, имеет особое отношение к его кинетике в организме. Подобно эндогенному пирофосфату он увеличивает усвоение Са, его отложение в костях, но предупреждает его отложение в мягких тканях. Пока его применяют у детей для лечения дерматомиозитов. Назначают его внутрь в виде 3% раствора, по 10—15 мг/кг. Длительный прием препарата может ликвидировать кальцинаты в мягких тканях.

#### **\*Оформление рецептурной тетради.**

В рецептурной тетради оформляются сведения на каждое лекарственное средство по следующему алгоритму:

1. Название препарата (латинское, МНН (международное непатентованное), принадлежность к группе по классификации препаратов).
2. Лекарственные формы выпуска, один из рецептов (по желанию).
3. Показание к применению (патологические состояния, заболевания при которых ЛП может применяться).
4. Назначение пути введения, вид инъекции, вводить быстро или медленно, прием до или после еды, сколько раз в сутки назначать и т.д.
5. Побочные эффекты.
6. Противопоказания к применению.
7. Симптомы и помощь при отравлении и передозировке.

8. Взаимодействие с другими препаратами.

Сведения по фармакологической характеристике следует находить в учебнике, в материалах лекций, справочниках, методических пособиях, интернет-ресурсах.

### Список рекомендуемой литературы:

#### 1. Основная литература:

1. Аляутдин Р.Н., Фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1104 с. - ISBN 978-5-9704-3733-9 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437339.html>
2. Майский В.В., Фармакология [Электронный ресурс] : учебное пособие / В.В. Майский. - 2-е изд., исправ. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с. - ISBN 5-9704-0260-5 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN5970402605.html>
3. Харкевич Д.А., Фармакология [Электронный ресурс] / Д. А. Харкевич - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 760 с. - ISBN 978-5-9704-3884-8 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970438848.html>

#### 2. Дополнительная литература:

1. Харкевич Д.А., Фармакология. Тестовые задания [Электронный ресурс] : учебное пособие / Д.А. Харкевич, Е.Ю. Лемина, Л.А. Овсянникова и др.; под ред. Д. А. Харкевича. - 3-е изд., испр. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 352 с. - ISBN 978-5-9704-2380-6 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970423806.html>
2. Харкевич Д.А., Фармакология : руководство к лабораторным занятиям [Электронный ресурс] / Д.А. Харкевич, Е.Ю. Лемина, В.П. Фисенко, О.Н. Чиченков, В.В. Чурюканов, В.А. Шорр - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 488 с. - ISBN 978-5-9704-1988-5 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970419885.html>
3. Чучалин А.Г., Руководство по рациональному использованию лекарственных средств [Электронный ресурс] / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 768 с. - ISBN 5-9704-0220-6 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN5970402206.html>

#### 3. Учебно-методическая

1. Антибактериальные средства : учеб. пособие / С. М. Напалкова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, К. Ю. Кривонкин. - Ульяновск : УлГУ, 2001. - 59 с. : ил. - 17.50.
2. Гормоны и гормональные препараты : учеб.-метод. пособие по фармакологии для вузов / С. М. Напалкова [и др.]; УлГУ, ИМЭиФК. - Ульяновск : УлГУ, 2014. - 120 с. – URL<sup>^</sup> <ftp://10.2.96.134/Text/Napalkova2014.pdf>
3. Иммуномодуляторы : учеб.-метод. пособие по фармакологии и биологии для высш. мед. учеб. заведений / Л. В. Прокофьева, Л. Л. Елистратова; УлГУ, ИМЭиФК. - Ульяновск : УлГУ, 2015. - 72 с. – URL<sup>^</sup> <ftp://10.2.96.134/Text/prokofyeva15.pdf>
4. Неблагоприятные лекарственные реакции в пожилом возрасте : учеб.-метод. пособие / Л. В. Прокофьева, С. М. Напалкова, Е. В. Потапова; УлГУ, ИМЭиФК. - Ульяновск : УлГУ, 2012. - 80 с. – URL<sup>^</sup> <ftp://10.2.96.134/Text/prokofyeva1.pdf>
5. Общая рецептура : учебно-методическое пособие / Л. В. Прокофьева [и др.]; УлГУ, ИМЭиФК, Фак. последипломного мед. и фармацевт. образования. - Ульяновск : УлГУ, 2017. - 96 с. - URL<sup>^</sup> <ftp://10.2.96.134/Text/Prokofyeva2017.pdf>
6. Противовирусные средства [Электронный ресурс] : электрон. учеб. курс : учеб.-метод. пособие / Елистратова Людмила Леонтьевна, Л. В. Прокофьева; УлГУ. - Электрон. текстовые дан. - Ульяновск : УлГУ, 2015. - URL<sup>^</sup> <http://edu.ulsu.ru/courses/712/interface/>

7. Способы снижения токсичности лекарственных препаратов : учеб.-метод. комплекс / С. М. Напалкова. - Ульяновск : УлГУ, 2006. - 67 с. - б/п.
8. Средства для лечения протозойных инфекций : учебно-методическое пособие / Е. Ю. Насырова, Е. С. Долгова, М. П. Маркевич; УлГУ, ИМЭиФК, Каф. общ. и клинич. фармакологии с курсом микробиологии. - Ульяновск : УлГУ, 2018. - 39 с. : ил. - Библиогр.: с. 30. - б/п. - URL^ <ftp://10.2.96.134/Text/Nasyrova2018.pdf>
9. Средства, влияющие на систему крови : учеб.-метод. пособие для мед. фак. / С. М. Напалкова [и др.]. - Ульяновск : УлГУ, 2012. - 85 с. - URL^ <ftp://10.2.96.134/Text/napalkova2.pdf>
10. Фармакология химиотерапевтических средств : учеб.-метод. пособие для мед. фак. / С. М. Напалкова [и др.]; УлГУ, ИМЭиФК. - Ульяновск : УлГУ, 2012. - 152 с. - URL^ <ftp://10.2.96.134/Text/napalkova1.pdf>