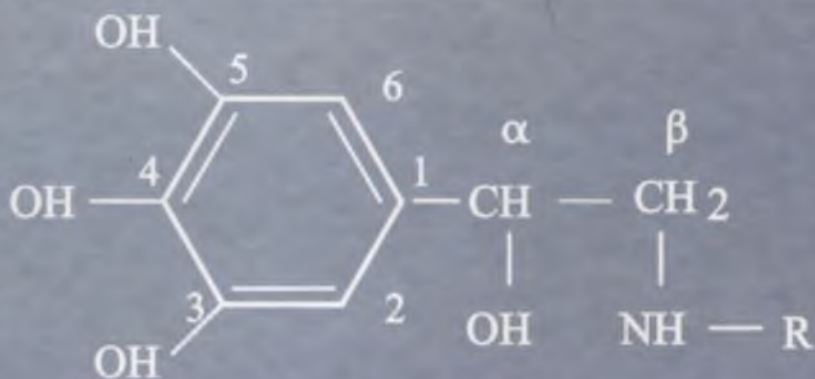


Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В.,
Жарииков А.Ю., Талалаева О.С.

ЛЕКЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Для высшего медицинского
и фармацевтического образования



Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В.,
Жариков А.Ю., Талалаева О.С.

ЛЕКЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Для высшего медицинского
и фармацевтического образования

Алтайский Государственный
Медицинский Университет
Библиотека

3 - 3 3 0 3

Барнаул – 2014

УДК 615.01 (075.8)

ББК 52.81.

Л-43

ISBN 978-5-904061-47-0

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России **О.Р. Грек**

Л-43 Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования [Текст] / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева – Барнаул : изд-во Спектр, 2014. – 560 с., табл. 49, 163 рис.

Авторы:

Брюханов Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии АГМУ

Зверев Яков Федорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии АГМУ

Лампатов Вячеслав Витальевич – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии АГМУ

Жариков Александр Юрьевич – доктор биологических наук, доцент кафедры фармакологии АГМУ

Талалаева Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры фармакологии АГМУ

ISBN 978-5-904061-47-0

Лекции предназначены для освоения основного курса фармакологии. Составлены на основе Государственного стандарта, утвержденного Учебного плана и Программы по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования.

© Алтайский государственный медицинский университет, 2014

© В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов,

А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева, 2014

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	6
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	7
Лекция № 1 ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	11
Лекция № 2 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ	26
Лекция № 3 ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	46
Лекция № 4 АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	71
Лекция № 5 СЕДАТИВНЫЕ, СНОТВОРНЫЕ, И АНТИПАРКИНСОНОВСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	95
Лекция № 6 НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	110
Лекция № 7 АДАПТОГЕНЫ, АНТИДЕПРЕССАНТЫ, НООТРОПЫ, ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ.....	123
Лекция № 8 НАРКОТИЧЕСКИЕ И НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.....	142
Лекция № 9 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	166
Лекция № 10 ДИУРЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	184
Лекция № 11 АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	197
Лекция № 12 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	215

Лекция №13	ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И АНГИОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА.....	228
Лекция № 14	КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	247
Лекция № 15	АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	264
Лекция № 16	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ.....	272
Лекция № 17	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ	302
Лекция № 18	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ	317
Лекция № 19	ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	352
Лекция № 20	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ	371
Лекция № 21	ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА	387
Лекция № 22	АНТИБИОТИКИ	398
Лекция № 23	ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	426
Лекция № 24	СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА: СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА, ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА, ФТОРХИНОЛОНЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА, ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА, ОКСАЗОЛИДИНОНЫ.....	437
Лекция № 25	ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	463
Лекция № 26	ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	475

Лекция № 27	АНТИПРОТОЗОЙНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	502
Лекция № 28	АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	527
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....		550

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология – наука о взаимодействии лекарственных средств и живых организмов. Эта наука объединяет врачей и провизоров в их усилиях построить эффективную, безопасную и экономически обоснованную терапевтическую стратегию по предупреждению и лечению всех известных заболеваний человека. Прогресс фармакологии позволяет добиваться успехов в лечении многих заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми, а также лечить более щадящими терапевтическими методами те болезни, которые ранее требовали травмирующих хирургических вмешательств.

Изучение фармакологии врачами и провизорами по сходным учебным программам позволяет сформировать единые подходы к фармакотерапии как у тех, кто непосредственно назначает лечение, так и у провизоров, которые готовят, контролируют качество и отпускают лекарственные препараты. Таким образом, в процессе лечения возникает триумвират: врач-больной-провизор, где каждому отводится своя и очень важная роль, профессиональное исполнение которой – неукоснительная обязанность каждого участника этого процесса.

Данное собрание лекций направлено на освоение курса фармакологии. В нем по возможности кратко и доступно приведены сведения, необходимые для достижения одной из главных целей медицинского и фармацевтического образования – освоить классификацию, механизм действия, показания и противопоказания к назначению лекарственных средств, уметь подобрать равноценную замену, грамотно и тактично проконсультировать пациента в необходимых случаях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- А, АДР – адреналин;
- А-рецептор – аденозиновый (пуриновый) рецептор;
- А-I – ангиотензин-I;
- А-II – ангиотензин-II;
- АД – артериальное давление;
- АДГ – антидиуретический гормон;
- АДФ – аденозиндифосфат;
- АК – аминокислоты;
- АК – антикодон;
- АКГГ – адренокортикотропный гормон;
- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АМФ – аденозинмонофосфат;
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;
- АСТ – аспаратаминотрансфераза;
- АТ-рецептор – ангиотензиновый рецептор;
- АТФ – аденозинтрифосфат;
- А/х – ацетилхолин;
- а/ц – аденилатциклаза;
- АцКоА – ацетилкоэнзим А;
- АЯТ – ассоциативные ядра таламуса;
- БА – бронхиальная астма;
- БАВ – биологически активные вещества;
- Б-Р – барбитуратный рецептор;
- БД-Р – бензодиазепиновый рецептор;
- Б.п. – белок-переносчик;
- ВНД – высшая нервная деятельность;
- ВНС – вегетативная нервная система;
- Г – глюкокортикоид;
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;
- ГАМКА-Р – ГАМКА-рецептор;
- ГБ – гипертоническая болезнь;
- ГИНК – гидразиды изоникотиновой кислоты;
- ГК – гестагенный компонент;
- ГКС – гормональные контрацептивные средства;
- ГП IIb/IIIa-рецептор – гликопротеиновый рецептор;
- ГР – комплекс глюкокортикоида с рецептором;
- Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат;

- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
- ДАГ – диацилглицерол;
- ДГФК – дигидрофолиевая кислота;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ДОФА-декарбоксилаза – диоксифенилаланин-декарбоксилаза;
- ДЦП – детский церебральный паралич;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
- ИЛ – интерлейкин;
- иРНК – информационная РНК;
- ИФЗ – инозитол-3-фосфат;
- К – кодон;
- КоА – коэнзим А;
- КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза;
- КУД – критический уровень деполяризации;
- ЛД – летальная доза;
- ЛОГ – 5-липоксигеназа;
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
- ЛПОП – липопротеины очень низкой плотности;
- ЛТ – лейкотриен;
- М – печеночный метаболизм;
- МАО – моноаминоксидаза;
- мРНК – матричная РНК;
- МЦ – менструальный цикл;
- НА, Н/а – норадреналин;
- НАД – никотинамид-аденин-динуклеотид;
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;
- 5-НТ-рецептор – серотониновый рецептор;
- ОВР – окислительно-восстановительные реакции;
- ОПС – общее периферическое сопротивление;
- ОЦК – объем циркулирующей крови;
- ПАБК – пара-аминобензойная кислота;
- ПАВ – поверхностно активное вещество;
- ПГ – простагландин;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- ПП – потенциал покоя;
- ПЯТ – переключающие ядра таламуса;
- Р – рецептор;

- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
- р.д. – разовая доза;
- РНК – рибонуклеиновая кислота;
- рРНК – рибосомальная РНК;
- СГ – сердечные гликозиды;
- СДЦ – сосудодвигательный центр;
- СЖК – свободные жирные кислоты;
- СНПС – состояние неспецифического повышения сопротивляемости организма;
- СНС – симпатическая нервная система;
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
- СПВС – стероидные противовоспалительные средства;
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека;
- СРО – свободно-радикальное окисление;
- ССС – сила сердечных сокращений;
- ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота;
- тРНК – транспортная РНК;
- ТТС – трансдермальная терапевтическая система;
- ТХА2 – тромбоксан А2;
- УФ – ультрафиолет;
- ФАТ – фактор, активирующий тромбоциты;
- ФДЭ – фосфодиэстераза;
- ФОВ – фосфорорганическое отравляющее вещество;
- ФОС – фосфорорганическое соединение;
- ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких;
- цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;
- цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ЦОГ – циклооксигеназа;
- ЦПМ – цитоплазматическая мембрана;
- ЧСС – частота сердечных сокращений;
- ЩФ – щелочная фосфатаза;
- ЭК – эстрогенный компонент;
- ЭПР – эндоплазматический ретикулум;
- ЭРП – эффективный рефрактерный период;
- ЭЭГ – электроэнцефалограмма;
- ЮГА – юктагломерулярный аппарат;
- ЯБЖ – язвенная болезнь желудка;
- С – шейные позвонки;
- Ag – антиген;

- At – антитело;
- CYP – цитохром P-450;
- D-рецептор – дофаминовый рецептор;
- GLUT-4 – мембранные транспортеры;
- H-рецептор – гистаминовый рецептор;
- Ig E – иммуноглобулин E;
- L – поясничные позвонки;
- M – мускариночувствительные холинорецепторы;
- N – никотиночувствительные холинорецепторы;
- NO – эндотелиальный релаксирующий фактор;
- NKCC – Na⁺-K⁺-2Cl⁻-котранспортер;
- R – радикал;
- R-COOH – слабая кислота;
- R-OH – слабое основание;
- Th – грудные позвонки;
- V-рецептор – вазопрессинный рецептор.

Лекция № 1

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Фармакология (*pharmakon* – лекарство, *logos* – учение) – раздел медико-биологических наук о взаимодействии лекарственного средства с живым организмом. Отдельные лекарственные средства и фармакологические группы препаратов рассматривает *частная фармакология*. *Общая фармакология* изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

I. Фармакокинетика – это раздел фармакологии о всасывании, депонировании, метаболизме и выведении лекарственных средств из организма.

1. Пути введения лекарственных средств. Всасывание.

Путь введения лекарственного средства определяет скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях от пути введения зависит характер действия препарата. Выделяют **энтеральные** (через пищеварительный тракт) и **парентеральные** (минуя пищеварительный тракт) пути введения лекарственных средств.

К энтеральным путям относятся введение препаратов через рот (*per os*), под язык (*сублингвально*), *транsbуккально* (за щеку), в двенадцатиперстную (*интрадуоденально*) и в прямую кишку (*ректально*). **Абсорбция** (всасывание) лекарственных средств происходит при участии следующих механизмов (рис. 1):

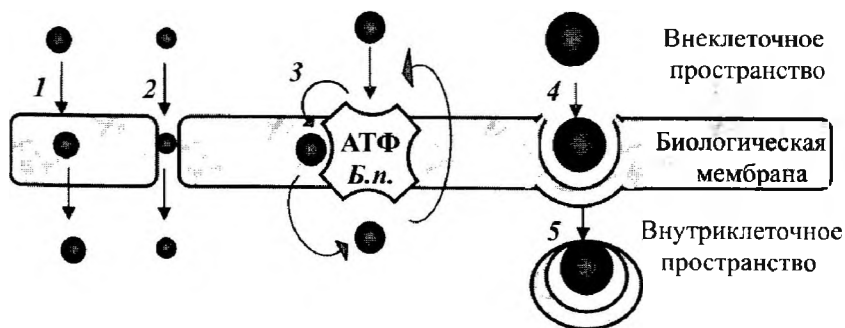


Рис. 1. Основные пути транспорта лекарственных средств через биологические барьеры

Примечание: Б.п. – белок-переносчик, функционирующий с затратой энергии АТФ.

- *Пассивная диффузия* обеспечивает перенос липофильных (неполярных) соединений по градиенту концентрации без затраты энергии. Это *самый распространенный вид транспорта* через биологические барьеры (на рис. 1 - 1).
- *Облегченная диффузия* осуществляет перенос гидрофильных соединений по градиенту концентрации при помощи транспортных систем, функционирующих без затраты энергии.
- *Фильтрации* через поры мембран подвергаются вода, некоторые ионы, а также мелкие гидрофильные молекулы (рис. 1 - 2).
- *Активный транспорт* обеспечивает перенос веществ против градиента концентрации с затратой энергии при помощи белков-переносчиков (рис. 1 - 3). Для транспортных систем характерна избирательность в отношении определенных соединений, конкуренция веществ за один транспортный механизм и насыщаемость (при высоких концентрациях веществ).
- При *пиноцитозе* инвагинация (выпячивание) клеточной мембраны (эндоцитоз) образует пузырек (*вакуоль*, 5), который выводится на противоположной стороне клетки (рис. 1 - 4).

Важно, что приведенные механизмы носят универсальный характер и имеют значение для всасывания, распределения и выделения веществ.

Всасывание лекарственных средств зависит от их химического строения, функционального состояния слизистой оболочки, моторики и содержимого желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Большую роль в абсорбции играет pH среды (рис. 2). Например, слабые электролиты, имеющие кислый характер (барбитураты, кислота ацетилсалициловая и др.), в кислой среде желудка имеют низкую степень ионизации, а значит, приобретают липофильные свойства и хорошо всасываются путем простой диффузии. И, наоборот, слабые электролиты основного характера в желудке находятся в ионизированном состоянии (гидрофильны) и пассивной диффузии не подвергаются.

Кроме того, из верхних отделов ЖКТ лекарственные средства попадают в печень, где часть их инактивируется или выводится (*экскретируется*) с желчью. Процесс, предупреждающий попадание лекарственного вещества в системный кровоток по указанным выше или иным причинам, называется *пресистемной элиминацией*.

Часть лекарственного средства, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, выраженная в процентах относительно исходной дозы препарата, характеризуется термином *биодоступность*. При этом биодоступность ве-

щества в условиях внутривенного введения, естественно, составляет 100%. При сублингвальном, трансбуккальном и ректальном введении биодоступность лекарственного средства выше, чем при введении *per os* так как:

- препараты не контактируют с кислой средой и ферментами желудочного сока;
- всасываются быстрее и минуют при первом пассаже печеночный барьер.

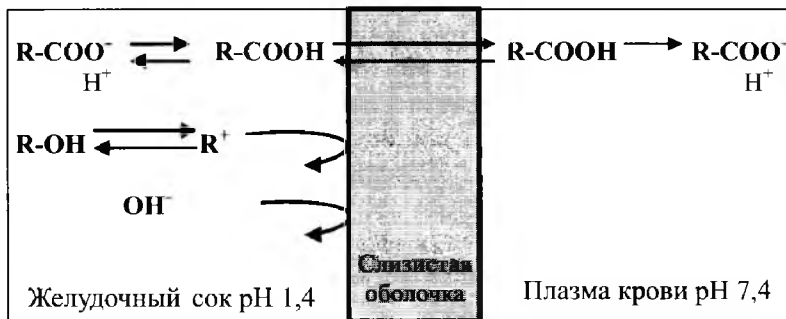


Рис. 2. Значение pH среды для абсорбции некоторых веществ из желудка

Примечание: R-COOH – слабая кислота; R-OH – слабое основание;
 —————→ основная направленность реакции и движение соединений.

К парентеральным путям введения относят подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, ингаляционный, субарахноидальный и некоторые другие. Недостатки данных путей введения заключаются в их относительной сложности и болезненности, необходимости стерильности препаратов и участия медицинского персонала.

Все большую популярность получает *трансдермальный* (через кожу) путь введения лекарственных средств, который осуществляется с помощью трансдермальных терапевтических систем. **Трансдермальная терапевтическая система** (ТТС) – мягкая дозированная лекарственная форма для наружного применения с замедленным высвобождением лекарственного средства. Современные ТТС – *пластыри* и *пленки* – созданы с использованием нанотехнологий и очень удобны в применении: пластырь наклеивается на кожу, а трансбуккальные пленки закладываются за щеку. При этом лекарственное

средство через верхние слои кожи (или слизистые оболочки) быстро всасывается в кровь. Известным примером ТТС является применение **тринитролонга** – пролонгированного препарата, содержащего 0,001 и 0,002 нитроглицерина в виде полимерных пленок или пластинок, наносимых на слизистую десны.

Интерес врачей всего мира к трансдермальным терапевтическим системам обусловлен следующими преимуществами этой инновационной лекарственной формы:

- ускоренное воздействие лекарственного средства;
- постоянное поступление действующего вещества, обеспечивающее его стабильный уровень в крови;
- отсутствие неприятных ощущений (рвотные позывы при приеме таблеток, боль при инъекциях и др.);
- отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, уменьшение частоты аллергических реакций;
- снижение потерь действующего вещества, возникающих в связи с пресистемной элиминацией лекарственного средства (метаболизмом);
- возможность быстрой отмены при возникновении неблагоприятных реакций;
- возможность точечной доставки действующих веществ в конкретные зоны в высокой концентрации (например, при болях в суставах);
- точное дозирование, снижение частоты назначений;
- возможно применение не только липофильных, но и гидрофильных лекарственных средств.

В последние годы активно разрабатываются ТТС со всевозможными лекарственными средствами. На сегодняшний день в арсенале российских врачей уже имеются два опиоидных анальгетика в виде трансдермальной терапевтической системы – *ТТС фентанила* и *ТТС бупренорфина*. Представителем ТТС является и контрацептивное средство *евра* (норэргестромин 0,006 и этинилэстрадиол 0,6) в виде накожного пластыря, действие которого сохраняется в течение 7 дней. Трансдермальные терапевтические системы полезны в случае применения лекарственных средств с большими размерами молекул (например, белки), которые в настоящее время вводят только посредством болезненных уколов. В перспективе появление на фармацевтическом рынке ТТС инсулина, пропранолола, ацетилсалициловой кислоты, лидокаина, тестостерона и других не менее известных и широко применяемых лекарственных средств.

2. Распределение лекарственных средств в организме.

Существенное влияние на характер распределения лекарственных средств оказывают следующие биологические барьеры (рис. 3):

- *Клеточная (плазматическая) мембрана* – наружная оболочка клетки, которая, выполняя функцию разграничения, обеспечивает постоянство внутренней среды клетки. Обладая избирательной проницаемостью для различных веществ, клеточная мембрана выполняет транспортную функцию. В реализации последней участвуют все перечисленные выше виды транспорта через биологические мембраны.
- Стенки капилляров образуют *гематоканевый барьер*, который состоит из одного слоя эндотелия и окутывающей его базальной мембраны.
- *Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)* – имеет сложное строение и ограничивает проникновение чужеродных веществ в ЦНС. Внутренний слой представлен эндотелием капилляров, стенки которых практически не имеют пор, что исключает такой вид транспорта, как фильтрация. Кроме того, в капиллярах мозга практически отсутствует пиноцитоз и есть особый транспортный белок (Р-гликопротеин), который может возвращать чужеродные белки обратно в кровь. Наружный слой образован глиальными элементами (астроглия).
- *Аэрогематический барьер* – обеспечивает газообмен и состоит из альвеолоцитов (эпителий легких) и эндотелия капилляров, напоминая по строению ГЭБ.
- *Плацентарный барьер* – регулирует проникновение различных веществ из крови матери к плоду. Морфологическим субстратом плацентарного барьера являются эндотелий капилляров и эпителий ворсин, представленный сцепленными между собой клетками синцитиотрофобласта.

По тому же принципу, что и перечисленные выше, построен *гематотестикулярный барьер*: эндотелий сосудов + соединенные между собой клетки Сертоли.

Определенную роль в фармакокинетике лекарственных средств играют наружные барьеры организма: кожные покровы и слизистые оболочки (желудочно-кишечного тракта и др.).

Значительную роль в распределении лекарственных средств играет их способность связываться с белками плазмы крови и накапливаться в тканях. О фракции вещества, находящейся в плазме крови, в интерстициальной или внутриклеточной жидкости позволяет

судить *кажущийся объем распределения (V_d)* – расчетный параметр, обратно пропорциональный концентрации вещества в плазме крови. Данный параметр важен для рационального дозирования лекарственных средств.

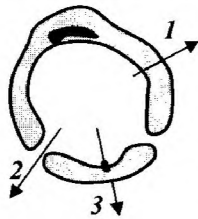
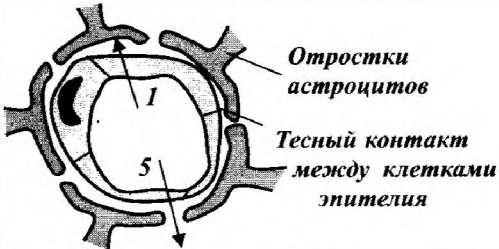
Обычные капилляры	Капилляры мозга
	
Вещества проходят через стенку капилляров:	
1. Путем диффузии (липофильные соединения) 2. Через межклеточные поры 3. Путем пиноцитоза	1. Путем диффузии 5. Путем активного транспорта

Рис. 3. Принципы прохождения веществ через капилляры двух типов (по Олендорфу и Рапопотру)

3. *Биотрансформация лекарственных средств* – это комплекс физико-химических и биохимических превращений, в процессе которых образуются водорастворимые метаболиты. Биологический смысл этих процессов заключается в повышении гидрофильности лекарственных средств и, как следствие, ускорении их выведения из организма. Итогом биотрансформации может стать 1) инактивация лекарственного средства, 2) образование токсичных метаболитов и 3) метаболитов с иной фармакологической активностью.

Появление лечебных свойств у неактивного соединения в процессе биотрансформации лежит в основе создания пролекарств. **Пролекарство** – это неактивное в исходном виде лекарственное средство, приобретающее фармакологическую активность в процессе биотрансформации. В качестве примера рассмотрим современный противовирусный препарат **фамцикловир**. В исходном виде фамцикловир не обладает противовирусной активностью, но после всасывания в кишечнике в печени из него образуется активное соединение

пенцикловир, которое оказывает противогерпетическое действие. Синтез пролекарств повышает биодоступность лекарственного средства и/или улучшает его переносимость. Ясно, что при местном применении пролекарства неактивны, так как нет условий для образования из них активных метаболитов.

Выделяют два основных вида превращения лекарственных препаратов: метаболическую трансформацию и конъюгацию (рис. 4).



Рис. 4. Пути биотрансформации лекарственных средств в организме

Метаболическая трансформация – это превращение лекарственного средства за счет окисления, восстановления и гидролиза. Метаболическая трансформация может быть единственным путем превращения лекарственных средств либо она предшествует реакциям конъюгации. **Конъюгация** – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений. Таким образом, вклад метаболической трансформации и реакций конъюгации в биотрансформацию лекарств различен, что позволяет разделить метаболизм лекарственных средств на две фазы. В неизменном виде выделяются высокогидрофильные ионизированные соединения. Из липофильных веществ исключение составляют средства для ингаляционного наркоза. Выделяются эти вещества легкими, в основном в неизменном виде. Благодаря высокой липофильности средства для ингаляционного наркоза путем пассивной диффузии легко преодолевают аэрогематический барьер, проникая из общего кровотока в просвет альвеол, откуда затем удаляются с выдыхаемым воздухом. Скорость элиминации липофильных средств для ингаляционного наркоза зависит от объема и частоты дыхания,

поверхности и проницаемости альвеол, растворимости в крови и скорости кровотока в малом круге кровообращения.

В биотрансформации лекарственных средств принимают участие различные тканевые ферменты. Однако важнейшая роль принадлежит микросомальным ферментам печени. Среди последних наибольшее значение имеет железосодержащий ферментный комплекс под общим названием **цитохром Р-450** (СYP), обладающий широкой субстратной специфичностью. Один такой комплекс может преобразовывать лекарственные средства с совершенно разной химической структурой. Семейство цитохромов включает большую группу изоэнзимов СYP, катализирующих преимущественно реакции I фазы (*микросомальное окисление*).

Лекарственные средства, преобразуемые под действием цитохрома Р-450, называются **субстратами**. По характеру взаимодействия с цитохромами субстраты подразделяют на индукторы и ингибиторы. **Ингибиторы** – это лекарственные средства, угнетающие активность СYP и, следовательно, процессы микросомального окисления. Как правило, ингибиторы обладают чрезвычайно высоким сродством к цитохрому Р-450 и взаимодействуют с этим энзимом вместо *субстрата*. Метаболизм последнего замедляется, а действие его пролонгируется. Ингибиторами микросомального окисления являются *левомицетин*, *бутадиион* и некоторые другие лекарственные средства. Применение левомицетина, например, с антиаритмическим средством дифенином (является *субстратом* цитохрома) может замедлить метаболизм последнего с последующим его накоплением и усилением действия вплоть до токсических эффектов антиаритмика.

Клинически важные последствия могут возникнуть и в результате применения **индукторов** микросомального окисления, которые увеличивают синтез и/или активность СYP-изоферментов (*фенобарбитал*, *этиловый спирт*, *рифампицин* и др.). Под действием индукторов цитохрома Р-450 увеличивается скорость метаболизма других лекарственных средств, что может существенно снизить терапевтический эффект последних. Это явление лежит в основе толерантности ко многим лекарственным средствам.

4. Пути выведения лекарственных средств из организма.

Элиминация (удаление) веществ из организма осуществляется почками (до 90%), пищеварительным трактом и легкими. Определенный вклад в удаление лекарственных средств из организма вносят железы: потовые, слюнные, слезные, молочные и др. Скорость выведе-

ния чужеродных соединений почками зависит от соотношения в них процессов *фильтрации, секреции и реабсорбции* (рис. 5).

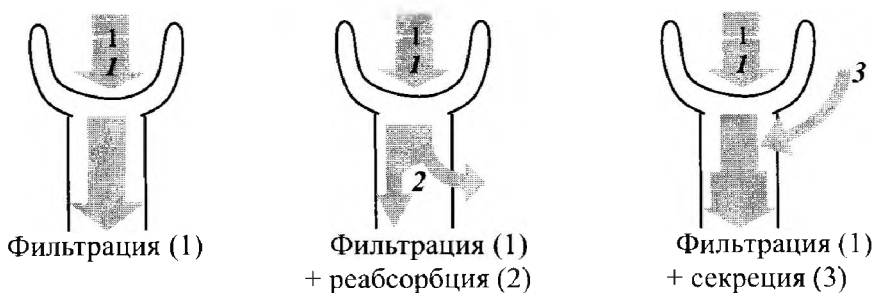


Рис. 5. Пути выведения веществ почками

Благодаря строению сосудистой стенки гломерулярных капилляров, растворенные в плазме крови низкомолекулярные соединения (не связанные с белками), беспрепятственно фильтруются в почечных клубочках (на рис. 5 - 1). Наряду с гломерулярной фильтрацией лекарственные средства из крови могут попадать в просвет почечных канальцев, минуя почечный клубочек, путем активной секреции из просвета капилляра непосредственно в каналец (рис. 5 - 3). Секреция веществ в проксимальных канальцах происходит с помощью активного транспорта и требует затрат энергии. Такие транспортные системы имеют ограниченную мощность. Одновременное присутствие нескольких субстратов может привести к конкуренции в пределах этих транспортных систем в "борьбе" за связывание с переносчиком. Путем активной секреции выделяются органические кислоты и основания (пенициллины, салицилаты, сульфаниламиды и др.). Некоторые липофильные соединения могут проникать из крови в просвет канальцев (проксимальных и дистальных) путем простой диффузии через их стенки.

В наибольшей степени выведение веществ почками зависит от процесса их реабсорбции (обратное всасывание) (на рис. 5 - 2). Лекарственные средства реабсорбируются главным образом путем простой диффузии (в основном липофильные неполярные соединения). Полярные соединения плохо реабсорбируются из почечных канальцев. В связи с этим выведение слабых кислот и оснований во многом зависит от pH мочи. Например, кислые соединения (фенобарбитал, кислота ацетилсалициловая и др.) при щелочной реакции мочи ионизированы и практически не реабсорбируются из почечных канальцев.

Заметим, что при участии фильтрации, секреции и реабсорбции почками выводятся *гидрофильные соединения*. Основной путь выведения *липофильных соединений* – секреция с желчью в кишечник (рис. 6).

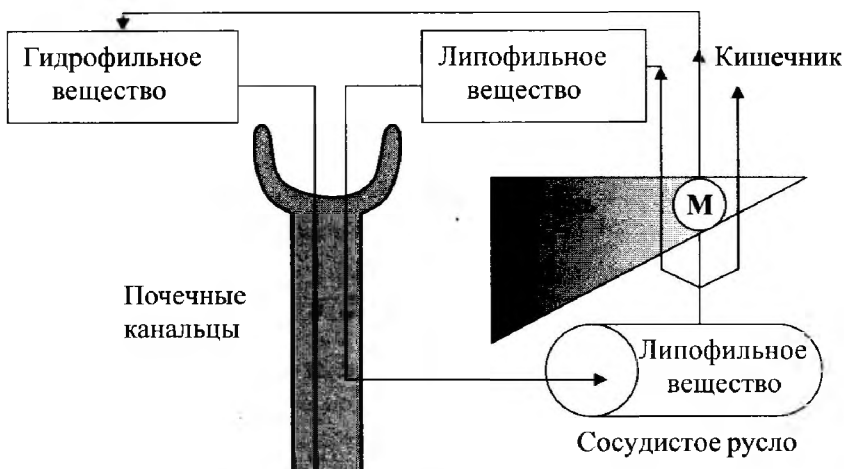


Рис. 6. Схема выведения гидрофильных и липофильных веществ из организма

Примечание: М – печеночный метаболизм.

Ряд препаратов подвергается *печеночно-кишечной циркуляции* – выделяясь с желчью в кишечник, эти средства частично выводятся с экскрементами, а частично повторно всасываются, повторяя предыдущий цикл (рис. 7). Это явление также известно как *энтерогепатический цикл*. Лекарственные средства, циркулирующие по *энтерогепатическому циклу*, выводятся медленно.

Для количественной характеристики скорости выведения лекарственных средств из организма используют ряд параметров.

- **Коэффициент элиминации** (K_{elim}) – количество вещества, исчезающее из организма в течение суток, выраженное в процентах от введенной дозы.
- **Период полувыведения** ($t_{1/2}$) – время в часах, в течение которого концентрация вещества в крови снижается на 50%.

II. Фармакодинамика – изучает биологические эффекты лекарственных средств, а также локализацию и механизмы их действия.

Биологические эффекты лекарственных средств обусловлены их взаимодействием с такими клеточными структурами (*мишенями*) как

рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы и гены. *Рецепторы* – это активные группировки макромолекул субстратов, с которыми взаимодействуют лекарственные средства. Выделяют рецепторы, связанные с ионными каналами (I тип), с G-белками (II тип), действующие через тирозинкиназу (III тип) и внутриклеточные (IV тип). Функция рецепторов тесно связана с ферментами и *вторичными внутриклеточными передатчиками* (цАМФ, цГМФ, ИФ, Ca^{2+}).



Рис. 7. Кишечно-печеночная циркуляция веществ.

Сродство лекарственного средства к рецептору, приводящее к образованию с ним комплекса «вещество-рецептор», обозначается термином *аффинитет*. Вещества, которые при взаимодействии с рецептором вызывают биологический эффект называют *агонистами*, а лекарственные средства, не вызывающие стимуляции рецепторов, - *антагонистами*. При действии вещества как агониста на один рецептор и как антагониста - на другой, его обозначают *агонистом-антагонистом*. При *аллостерическом* взаимодействии с рецептором лекарственное средство не вызывает «сигнала», а происходит модуляция (ослабление или усиление) основного медиаторного эффекта в желаемом направлении.

Для лекарственных средств характерны следующие *виды действия*.

1. В зависимости от места проявления эффекта:

- а) Местное действие возникает в месте приложения лекарственного средства и зависит от его концентрации.
- б) Резорбтивное действие развивается после всасывания лекарственного средства в общий кровоток и затем его поступления

в ткани. В данном случае терапевтический эффект зависит от дозы препарата.

2. В зависимости от путей реализации эффекта:

- а) *Прямое действие* реализуется на месте непосредственного контакта лекарства с клеточной мишенью.
- б) *Косвенное действие* развивается в отдалении от места взаимодействия лекарства с мишенью и заключается в изменении функции исполнительного органа вследствие 1) активации лекарственным средством рефлексов (*рефлекторное*) либо 2) воздействия препарата на центральную нервную систему (*центральное*).

3. В зависимости от количества мест проявления эффектов.

- а) *Избирательное действие* (селективное) – это связывание лекарственного средства только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации.
- б) *Неизбирательное действие* – влияние на все подтипы рецепторов.

4. В зависимости от особенностей терапевтического эффекта.

- а) *Профилактическое действие* – способность препарата предотвращать развитие патологических реакций либо заболеваний.
- б) *Этиотропное (казуальное)* – направленное на устранение причины заболевания.
- в) *Патогенетическое* – заключающееся в воздействии на определенное звено патогенеза того или иного заболевания.
- г) *Симптоматическое* – предусматривающее устранение симптомов заболевания.
- д) *Заместительное* – направленное на восполнение недостатка эндогенных биологически активных веществ с помощью применения препаратов с аналогичным действием.

5. В зависимости от фармакотерапевтического эффекта.

- а) *Основное действие* – это терапевтический эффект препарата.
- б) *Побочное действие* – нежелательные эффекты, возникающие при введении препарата. Выделяют *предвидимые* (связанные с основным действием препарата) и *непредвидимые* (аллергические, мутагенные и др.) побочные эффекты.

Повторное введение лекарственных средств может вызвать:

- *Привыкание* (толерантность) – снижение терапевтического эффекта лекарственного средства при его повторном введении в организм в первоначальной дозе. Если привыкание

развивается очень быстро, иногда после первого применения препарата, говорят о *тахифилаксии*.

- *Кумуляция* – накопление лекарственного средства (*материальная*) или его эффекта (*динамическая* или *функциональная*). Материальная кумуляция типична для длительно действующих препаратов, которые медленно выделяются или стойко связываются в организме (например, некоторые сердечные гликозиды из группы наперстянки). Накопление лекарственного средства при его повторных введениях может быть причиной токсических эффектов. В связи с этим дозировать такие препараты нужно, постепенно уменьшая дозу либо увеличивая интервалы между приемами лекарственного средства. При функциональной кумуляции «накапливается» не лекарственное средство, а его эффект. Так, при алкоголизме нарастающие изменения функции ЦНС могут приводить к развитию белой горячки, тогда как сам этиловый спирт быстро окисляется и в организме не задерживается. Суммируются лишь его нейротропные эффекты.
- *Сенсибилизация* – повышенная чувствительность аллергического типа.
- *Идиосинкразия* – повышенная чувствительность генетического типа. Очень часто в основе идиосинкразии лежит врожденная ферментопатия.
- *Лекарственная зависимость* – непреодолимое стремление к приему лекарственного средства. Как правило, возникает при систематическом приеме наркотиков или других психотропных препаратов. Возможно развитие зависимости и после первого приема нейротропного лекарственного средства. В случае возникновения наркотической зависимости, связанной с приемом наркотического средства, говорят о наркомании. *Наркомания* (греч. *narke* – оцепенение) – заболевание, которое выражается в том, что жизнедеятельность организма поддерживается на определенном уровне только при условии постоянного приема наркотического вещества, и ведет к глубокому истощению психических и физических сил.

Различают психическую и физическую лекарственную зависимость. Психическая зависимость – болезненное стремление непрерывно или периодически принимать наркотический или другой психоактивный препарат с тем, чтобы испытать приятные ощущения либо снять явления психического дис-

комфорта. Физическая зависимость – состояние перестройки всего организма в ответ на хроническое употребление психоактивных лекарственных средств. Перерыв в постоянном приеме препарата или отказ от него приводит к тягостным и даже мучительным ощущениям. Выраженные психические и соматические нарушения при прекращении приема наркотика обозначаются как абстинентный синдром, синдром отмены или синдром лишения.

- **Абстиненция** (лат. *abstinentia* –воздержание) - особое психическое и физическое состояние, появляющееся у лиц с лекарственной зависимостью, после внезапного и полного прекращения употребления привычных наркотиков. Синдром абстиненции может возникнуть и при нейтрализации действия нейротропного препарата его физиологическим антагонистом. Новый прием того же наркотика временно избавляет от болезненных ощущений абстинентного синдрома.

Характер и выраженность основных и побочных эффектов можно целенаправленно изменять, применяя несколько препаратов одновременно. При этом одно вещество может изменять фармакокинетику (**фармакокинетическое взаимодействие**) и/или фармакодинамику другого компонента смеси (**фармакодинамическое взаимодействие**). Фармакокинетическое взаимодействие – это изменение всасывания, транспорта, биотрансформации и выведения. Фармакодинамическое взаимодействие включает следующие виды:

1. **Синергизм** – вид взаимодействия, при котором лекарственные средства действуют однонаправленно. Если оба препарата действуют на один субстрат, говорят о *прямом синергизме*, а при различной локализации действия – о *косвенном*. Выделяют *потенцированный синергизм*, когда общее действие лекарственных средств значительно превышает сумму их эффектов по-отдельности, и *суммированный синергизм*, проявляющийся арифметической суммой эффектов каждого из компонентов.
2. **Антагонизм** – вид взаимодействия, при котором лекарственные средства оказывают противоположные эффекты. По аналогии с синергизмом выделяют *прямой* и *косвенный антагонизм*. Если схожие по структуре вещества занимают одни и те же рецепторы, то речь идет о *конкурентном антагонизме*. Структурные аналоги естественных метаболитов, обладаю-

щие противоположным действием, называются *антиметаболитами*.

3. При *синергоантагонизме* лекарственные средства в отношении одних эффектов действуют однонаправлено, а в отношении других проявляют противоположное действие.

Действие лекарственных средств во многом зависит от дозы. Доза, в которой лекарственное средство оказывает начальное биологическое действие, называется *минимальной терапевтической дозой*. *Токсические дозы* вызывают опасные для организма эффекты, а *летальные (ЛД)* – приводят к гибели. Диапазон доз между минимальной терапевтической и токсической дозами называется *широтой терапевтического действия*. В практической медицине чаще всего используют *средние терапевтические, суточные и курсовые дозы*. *Разовая доза* – это количество лекарственного средства на один прием. Если необходимо создать высокую концентрацию лекарственного средства в организме, то первая доза (*ударная*) превышает последующие.

Лекция № 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Известно, что иннервация органов и систем человеческого организма подразделяется на афферентную (восходящую от периферических рецепторов и нервных окончаний к ЦНС) и эфферентную (нисходящую от ЦНС к внутренним органам и скелетной мускулатуре). Лекарственные средства, корректирующие иннервацию, занимают очень важную нишу в фармакологии, поскольку имеют достаточно широкий спектр действия на организм. В данной лекции мы подробно остановимся на лекарственных средствах, влияющих на афферентную иннервацию.

Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию, делятся на две группы:

1. Средства, ослабляющие афферентную иннервацию:

- Анестезирующие средства (местные анестетики);
- Вяжущие средства;
- Адсорбирующие средства;
- Обволакивающие средства.

2. Средства, усиливающие афферентную иннервацию:

- Раздражающие средства.

Среди указанных групп препаратов наибольшее значение для практической медицины, несомненно, имеют анестезирующие средства. В этой связи их фармакологической характеристике мы уделим первостепенное внимание.

АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ)

Анестезирующие средства (местные анестетики) – (от греч. *sthesis* – боль, ощущение, *an* – приставка отрицания) группа лекарственных средств, обладающих способностью ослаблять чувствительность окончаний афферентных нервных волокон и/или угнетать проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

Местные анестетики классифицируют по двум важным признакам: по химическому строению и по виду вызываемой ими анестезии.

Классификация местных анестетиков по химическому строению

I. Сложные эфиры ароматических кислот:

- Бензокаин (анестезин);
- Прокаин (новокаин);
- Кокаина гидрохлорид;
- Тетракаин (дикаин).

II. Замещенные амиды ароматических кислот:

- Лидокаин;
- Тримекаин;
- Бупивакаин;
- Артикаин;
- Бумекаин и др.

Следует отметить, что местная анестезия может быть нескольких видов. Так, выделяют поверхностную (терминальную), инфильтрационную и проводниковую анестезию. Все эти виды анестезии независимо от их особенностей обусловлены местным действием препаратов, поэтому зависят не от дозы, а от действующей концентрации анестетика.

Поверхностная (терминальная анестезия) характеризуется снижением чувствительности нервных окончаний на поверхности слизистой оболочки, раны или язвенной поверхности и достигается нанесением анестетика на поверхность кожи или слизистых в определенной концентрации.

При **инфильтрационной анестезии** происходит последовательное пропитывание раствором анестетика кожи и более глубоких тканей, через которые пройдет операционный разрез.

Проводниковая анестезия определяется подавлением чувствительности по ходу афферентного нервного волокна. Данный вид анестезии включает в себя несколько частных случаев, а именно:

- **спинномозговая анестезия** – проводниковая анестезия на уровне спинного мозга;
- **эпидуральная (перидуральная) анестезия** – проводниковая анестезия в пространстве над твердой мозговой оболочкой.

Большинство анестезирующих средств обладают избирательностью в отношении того или иного вида местной анестезии. Поэтому данные препараты классифицируют в зависимости от вида вызываемой ими анестезии.

Классификация местных анестетиков по виду вызываемой ими анестезии

I. Средства для терминальной (поверхностной) анестезии:

- Бензокаин;
- Тетракаин;
- Кокаина гидрохлорид;
- Бумекаин.

II. Средства для инфильтрационной анестезии:

- Прокаин (новокаин);

III. Средства для проводниковой анестезии:

- Тримекаин;
- Артикаин;
- Бупивакаин (преимущественно для спинномозговой анестезии) и др.

IV. Средства для всех видов местной анестезии:

- Лидокаин.

Происхождение электрических явлений в тканях

Для понимания механизма действия местных анестетиков необходимо вспомнить электрофизиологию болевого импульса в клетках афферентных нервных волокон. В состоянии покоя клетки имеют электрический заряд, причем внутренняя сторона их мембраны заряжена отрицательно и имеет величину $-70-90$ мВольт. Такой заряд получил название потенциал покоя (ПП). Он обусловлен неравномерным распределением ионов натрия и калия снаружи и внутри клетки, причем натрия больше на внешней стороне мембраны, а калия – на внутренней. Кроме того, на клеточной мембране имеются натриевые и калиевые каналы, по которым соответствующие ионы в процессе возникновения электрических явлений в тканях транспортируются через мембрану. При этом натриевые каналы работают «снаружи вовнутрь», а калиевые – наоборот. Наконец, важным элементом электрофизиологии клетки является мембранный фермент Na^+/K^+ -АТФаза, который участвует в нормальном распределении электролитов (рис. 1).

Во время возбуждения (раздражения) формируется потенциал действия (ПД) (рис. 2). За счет энергии раздражителя по медленным натриевым каналам (поры в мембране) внутрь клетки входят ионы Na^+ , обеспечивая увеличение заряда мембраны до уровня в $-40:-50$

мВольт, который получил название критический уровень деполяризации (КУД). При таком заряде мембраны открываются потенциалзависимые быстрые натриевые каналы (изображены на рис. 1), в клетку лавинообразно врывается натрий, заряд мембраны резко повышается, возникает деполяризация клеточной мембраны, во время которой она становится заряженной снаружи отрицательно, а внутри – положительно.

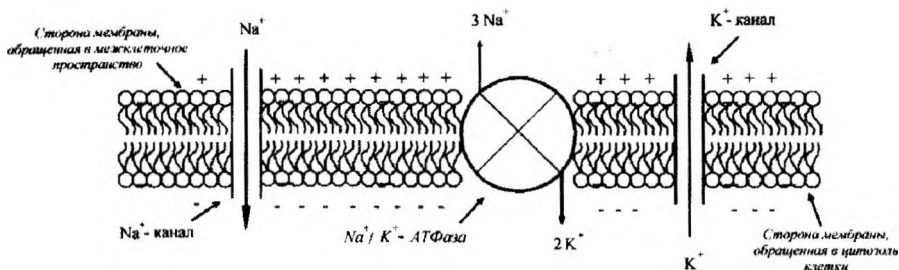


Рис. 1. Структуры мембраны, формирующие электрические явления в клетке

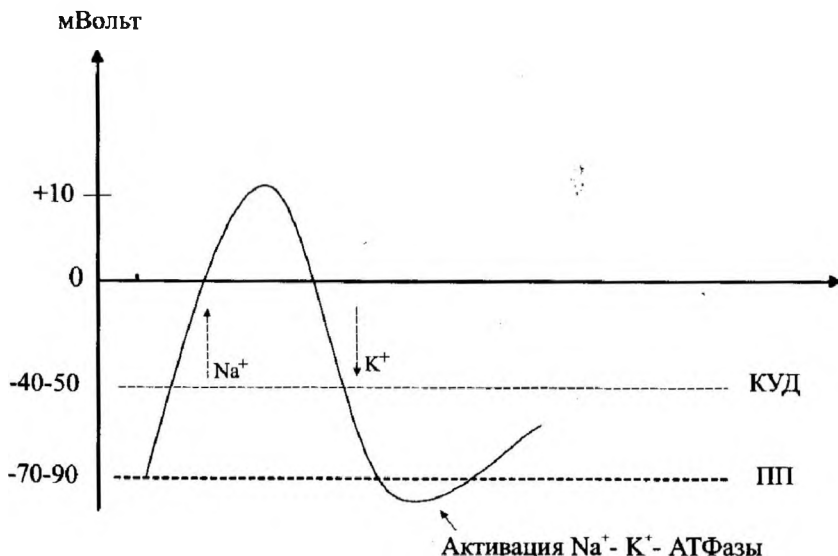


Рис. 2. Электрофизиология болевого импульса в афферентных нервных волокнах

При этом по нервным волокнам передается болевой импульс. Затем клетка стремится вернуть отрицательный заряд, наступает фаза реполяризации (восстановление потенциала покоя), которая

обусловлена выходом из клетки ионов K^+ . Это приводит к тому, что заряд мембраны восстанавливается до исходного уровня. Однако в этот момент распределение ионов снаружи и внутри клетки не соответствует нормальному: калия много снаружи, а натрия – внутри. На клеточной мембране активируется Na^+/K^+ -АТФаза, которая переносит 3 иона Na^+ из клетки наружу и возвращает 2 иона K^+ вовнутрь, восстанавливая физиологическое соотношение электролитов на клеточной мембране (рис. 2).

Механизм действия местных анестетиков

Принципиальный механизм анестезирующего действия местных анестетиков заключается в том, что они конкурентно блокируют быстрые потенциалзависимые натриевые каналы на мембране нервных клеток (рис. 3), нарушая тем самым поступление ионов натрия внутрь клетки, и как следствие – деполяризацию и возбуждение нервной клетки.

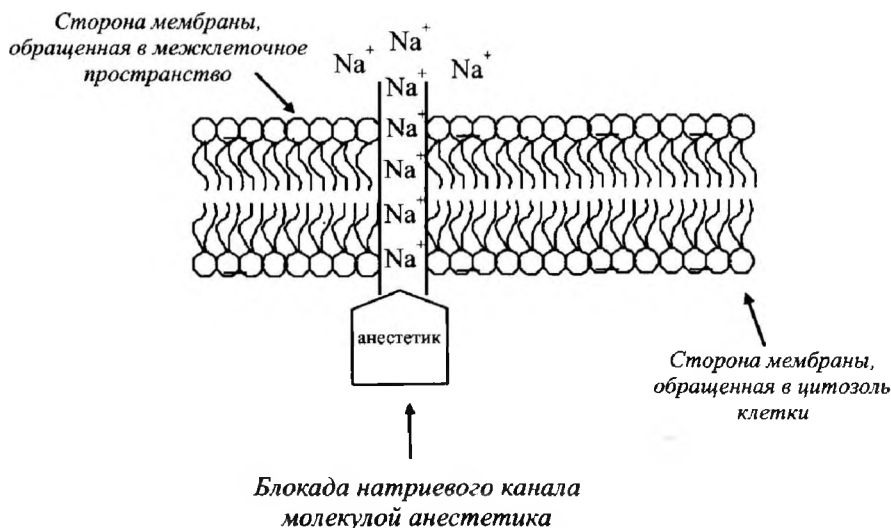


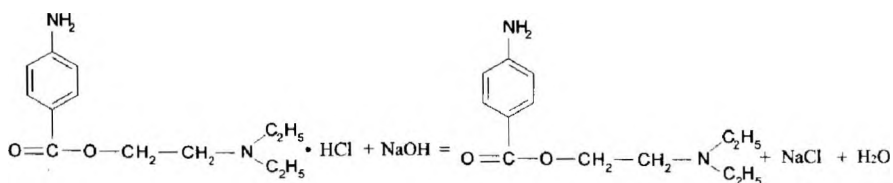
Рис. 3. Механизм действия местных анестетиков

При этом важно понимать, что анестезирующие средства вызывают блокаду натриевых каналов только с внутренней стороны мембраны, проникнув внутрь клетки. В этой связи решающее значение для возникновения анестезирующего эффекта имеет рН тканевой

среды, в которую вводится анестетик, поскольку от данного параметра зависит степень ионизации молекулы анестетика.

Напомним, что преодолеть мембранный барьер и попасть внутрь клетки могут только неионизированные липофильные вещества. В силу того, что практически все местноанестезирующие средства по своей химической структуре являются основными соединениями, липофильность они приобретают только в слабощелочной или нейтральной среде (рис. 4а), а в кислой среде к третичному атому азота присоединяется протон водорода, вещества ионизируются и становятся гидрофильными (рис. 4б). Вследствие такой модификации они теряют способность проходить через мембраны, а значит, не способны блокировать натриевые каналы. Именно этой особенностью анестетиков объясняется отсутствие их действия в кислой среде при воспалениях, гнойных ранах и т.д.

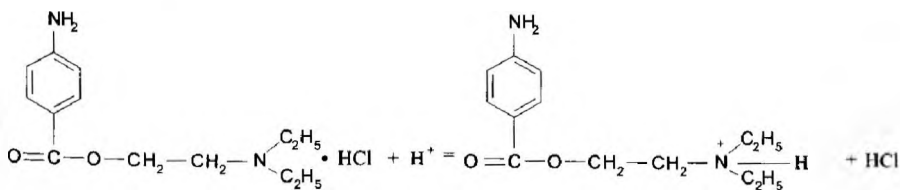
$\text{pH} > 7,0$



Липофильная молекула анестетика

Рис. 4а. Образование липофильной молекулы анестетика в щелочной среде на примере прокаина

$\text{pH} < 7,0$



Гидрофильная молекула анестетика

Рис. 4б. Образование гидрофильной молекулы анестетика в кислой среде на примере прокаина

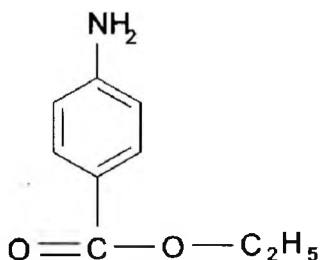
Следует также отметить, что для повышения эффективности анестезии и снижения ее системной токсичности назначение ане-

стетиков требует сочетания с вазоконстрикторами (норэпинефрин, эпинефрин и др. α -адреномиметики). Дело в том, что при сужении кровеносных сосудов в области введения анестезирующего средства уменьшается его всасывание в общий кровоток. В результате большее количество действующего вещества остается в месте импликации (поэтому возрастает эффективность) и меньшее его количество распространяется по организму (снижается токсичность).

Фармакологическая характеристика отдельных местноанестезирующих средств

Некоторые представители группы местных анестетиков имеют целый ряд важных индивидуальных особенностей, в связи с чем мы приведем необходимую характеристику этих свойств. Само собой разумеется, это не касается принципиального механизма местноанестезирующего действия. Он одинаков для всех препаратов рассматриваемой группы.

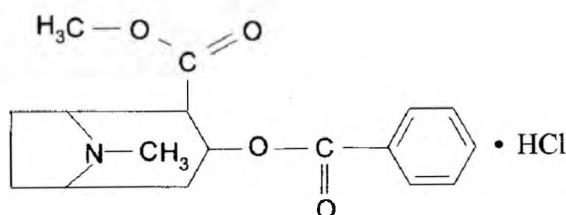
Бензокаин



4-Аминобензойной кислоты этиловый эфир

Бензокаин (анестезин) – высоко активный и малотоксичный анестетик. Однако он практически нерастворим в воде (растворимость составляет 1 г на 2500 литров H_2O), что не позволяет использовать его в инъекционных лекарственных формах. Поэтому его используют только для терминальной анестезии. Применяется местно и внутрь. Местно (в виде мазей, паст, присыпок, ректальных свечей, спиртовых растворов) – при остром воспалении среднего уха, заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, геморрое и др. Внутрь (в виде порошков и таблеток) – при гастрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Кокаина гидрохлорид



метилловый эфир бензоилэконина

Кокаина гидрохлорид – первый анестетик, использованный в медицине. Анестезирующие свойства кокаина еще в 1879 году обнаружил российский врач, фармаколог и физиолог Василий Константинович Анреп (1852-1918 гг.). Кокаин является алкалоидом южно-американского дерева *Erythroxylon Coca*.

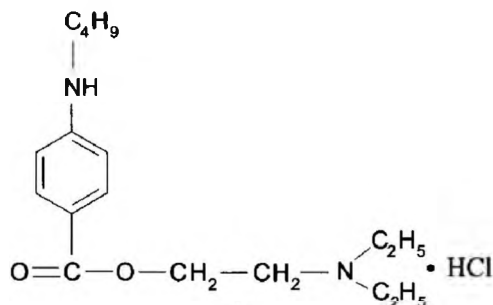
В настоящее время применение кокаина гидрохлорида в медицине весьма ограничено, потому что, помимо выраженной местноанестезирующей активности, у препарата есть резорбтивное действие, которое проявляется сильным психостимулирующим эффектом, обусловленным способностью ингибировать обратный нейрональный захват в ЦНС моноаминов – норадреналина и серотонина – и блокировать моноаминооксидазу (MAO). В результате уровень содержания норадреналина и серотонина в структурах головного мозга существенно увеличивается, что приводит к мощному возбуждению коры. Возникает эйфория, беспокойство, психомоторное возбуждение, уменьшается ощущение утомления и голода и др. При хроническом употреблении кокаина развивается психическая лекарственная зависимость, получившая название *кокаинизм*.

Симпатомиметическое действие кокаина проявляется и на периферии, в связи с чем применение данного препарата не требует сочетания с вазоконстрикторами.

Учитывая вышесказанное, кокаина гидрохлорид применяется в медицине только в офтальмологической практике для поверхностной анестезии (в виде глазных капель и мази).

Тетракаин (дикаин) – высокоэффективное, но крайне токсичное анестезирующее средство. По силе действия превосходит кокаин в 10-12 раз, но при этом в 2-5 раз токсичнее. Поэтому тетракаин используется только для терминальной анестезии в офтальмологической практике.

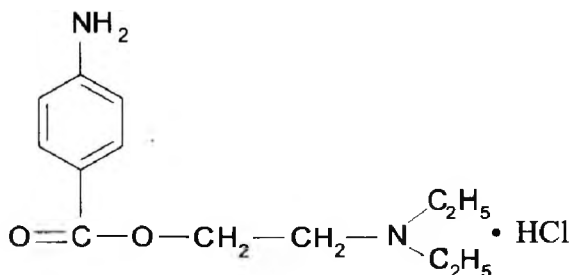
Тетракаин



4-(Бутиламино)бензойной кислоты 2-(диметиламино)этиловый эфир

При резорбции может вызывать различные побочные эффекты, поэтому требуется сочетание с сосудосуживающими средствами. Описаны случаи, когда грубое нарушение протокола назначения данного препарата (инъекционное введение по ошибке) приводило к летальному исходу.

Прокаин



2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат

Прокаин (новокаин) – широко распространенный анестетик с умеренной анестезирующей активностью. Наряду с основным действием, имеет целый ряд резорбтивных эффектов, нашедших свое применение в медицине (Рис. 5).

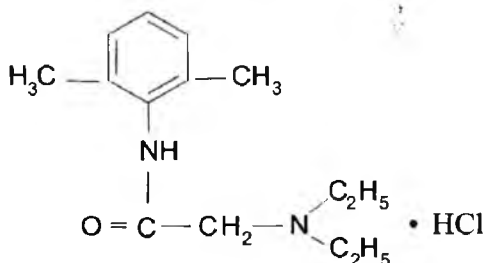
После попадания в общий кровоток, прокаин проникает в ЦНС, где оказывает умеренное угнетающее влияние на кору и подкорковые структуры, в том числе на центры продолговатого мозга: центры п. vagus и сосудодвигательный центр. Кроме того, на периферии прокаин блокирует вегетативные ганглии. Совокупным следствием

таких эффектов является ослабление парасимпатической и симпатической иннервации внутренних органов. Учитывая вышесказанное, прокаин может быть полезен при гипертонической болезни, спазме кровеносных сосудов, а также язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).



Рис. 5. Связь механизма действия и фармакологического спектра прокаина

Лидокаин



(2-диэтиламино)-N-(2',6'-диметилфенил) ацетамида гидрохлорид

Лидокаин (ксикаин) – универсальный анестетик, пригодный для всех видов местной анестезии. При этом длительность вызываемой им анестезии существенно выше, чем у прокаина. Объясняется это тем, что прокаин, будучи сложным эфиром, в тканях и крови подвергается воздействию эстераз (ферменты, расщепляющие сложноэфирную связь). Лидокаин же относится к группе замещенных амидов, в связи с чем в его структуре отсутствует мишень для деэтерификации.

Кроме того, важным фармакологическим свойством лидокаина является антиаритмическое действие, связанное с блокадой натриевых каналов в кардиомиоцитах (см. тему «Антиаритмические лекарственные средства»).

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие средства – это химические соединения, обладающие способностью при взаимодействии с белком клеток, тканей, тканевых жидкостей организма вызывать поверхностную коагуляцию белков и образовывать плотные альбуминаты, предохраняющие нервные окончания от раздражения и дальнейшего появления боли (рис. 6).

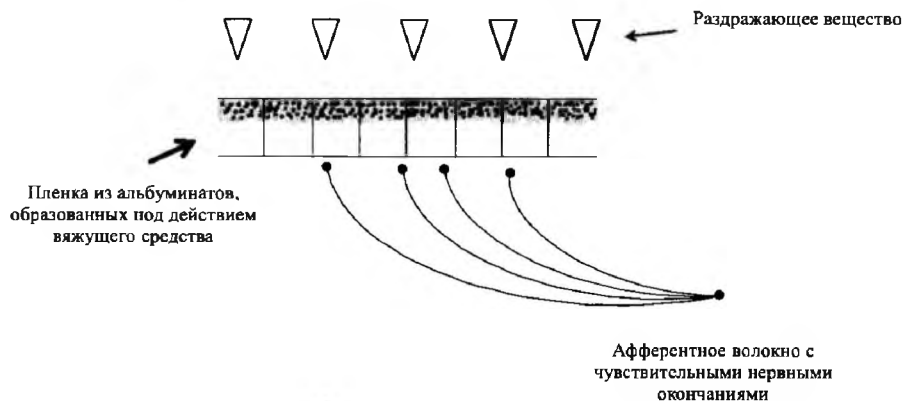


Рис. 6. Механизм вяжущего действия

Классификация вяжущих средств

1. Органические вяжущие средства:

- танин;
- кора дуба (содержит танин);
- танальбин;
- трава зверобоя;
- листья шалфея;
- плоды черники;
- плоды черемухи и др.

2. Неорганические вяжущие средства (соли тяжелых металлов):

- висмута нитрат основной;
- висмута цитрат;

- дерматол;
- ксероформ;
- квасцы алюмокалиевые;
- жидкость Бурова (алюминия ацетат);
- цинка сульфат;
- меди сульфат;
- серебра нитрат;
- протаргол;
- свинца ацетат.

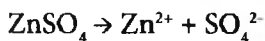
Органические вяжущие средства применяются при воспалении желудка, кишечника, желудочно-кишечных кровотечениях, при ката-рах слизистых оболочек рта, горла и глотки. Наружно их назначают для лечения ожогов кожи, для полоскания полости рта и горла при стоматитах, фарингитах, ларингитах и т.д.

Отдельного внимания в этом ряду заслуживает *танальбин*. Он является продуктом взаимодействия дубильных веществ из листьев скумпии (*Cotinus coggygria* Scop.) и сумаха (*Rhus coriaria* L.) сем. сумачовых (*Anacardiaceae*) с белком (казеином). Принципиальная идея создания такого комплекса заключается в том, чтобы «защитить» действующее начало препарата от контакта с поверхностными тканями ротовой полости, глотки, пищевода и желудка. После введения он попадает в желудок, где под действием соляной кислоты и пищеварительных ферментов белковая часть комплекса отщепляется, а активные молекулы танина достигают кишечника, где и оказывают свой вяжущий эффект. Поэтому танальбин применяется только перорально для лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Соли тяжелых металлов, помимо вяжущего действия, имеют и другие виды фармакологической активности, которые напрямую зависят от действующей концентрации вещества (табл. 1).

Кроме того, необходимо отметить, что сила фармакологической активности солей тяжелых металлов напрямую зависит от степени ионизации молекулы и от вида аниона, с которым образована соль. Данная зависимость наглядно прослеживается на примере препаратов цинка: цинка сульфата и цинка оксида.

Цинка сульфат легко диссоциирует на ионы:



В результате свободные ионы цинка активно контактируют с белками и оказывают свое фармакологическое действие. Кроме того,

образовавшийся анион серной кислоты, которая относится к классу сильных кислот, вносит дополнительный вклад в общий эффект препарата. Поэтому цинка сульфат обладает всеми перечисленными в таблице 1 видами действия, а его концентрация составляет от 0,5% до 2%.

В то же время, цинка оксид ионизации не подвергается, в связи с чем он обладает лишь вяжущим действием в концентрации 25-50%.

Таблица 1

**Спектр фармакологической активности
солей тяжелых металлов**

Действующая концентрация	Эффект	Механизм эффекта	Цель применения
0,5-1 %	Антибактериальный	Блокада тиоловых ферментов метаболизма бактериальной клетки	Антисептические мероприятия
1-2 %	Вяжущий	Обратимая коагуляция поверхностных белков с образованием защитной пленки	Воспалительные поражения слизистых поверхностных тканей
3-5 %	Раздражающий	Химическая стимуляция нервных окончаний	Отвлекающее действие
5-10 %	Прижигающий	Необратимая коагуляция белков, проникающая в глубокие слои ткани	Удаление папиллом, бородавок и др. новообразований на коже

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Адсорбирующие средства – это 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 (рис. 7).

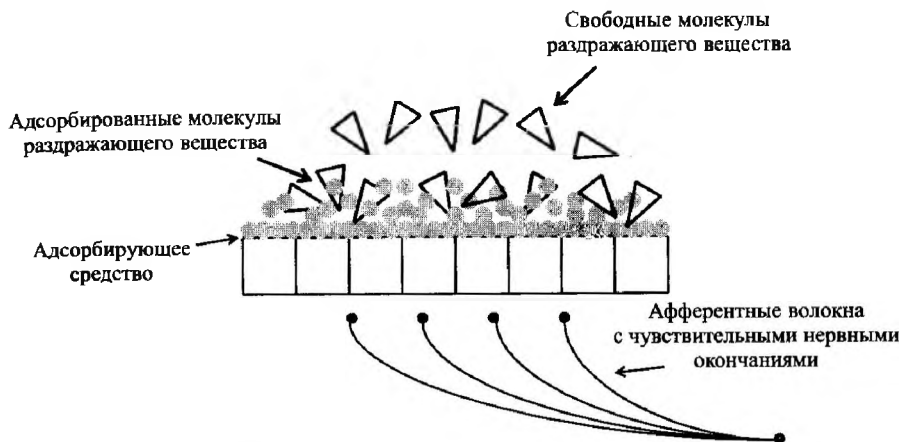


Рис. 7. Механизм адсорбирующего действия

К числу адсорбирующих средств относятся:

- тальк;
- уголь активированный;
- карболен;
- белая глина;
- кремния диоксид коллоидный (полисорб) и др.

Адсорбирующие средства в медицине применяются для защиты поврежденной поверхности кожи от механического раздражения при ранах, ушибах, ожогах и т.д.; для детоксикации при отравлении химическими соединениями; при диарее; метеоризме.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Обволакивающие средства, покрывая слизистые оболочки, препятствуют раздражению окончаний чувствительных нервов (рис. 8).

Собственно процесс обволакивания осуществляется коллоидными растворами, которые образуются в результате набухания высокомолекулярных органических соединений растительного происхождения (крахмал и др.) в горячей воде. Эти вязкие субстанции не пропускают через себя раздражающие вещества, что позволяет избежать контакта последних с пораженной поверхностью.

К обволакивающим средствам относятся крахмальная слизь, слизь из семян льна и др. Их применяют при воспалительных про-

цессах желудочно-кишечного тракта, а также с веществами, которые обладают раздражающими свойствами. Обволакивающие вещества не всасываются в кровь и не оказывают резорбтивного действия.

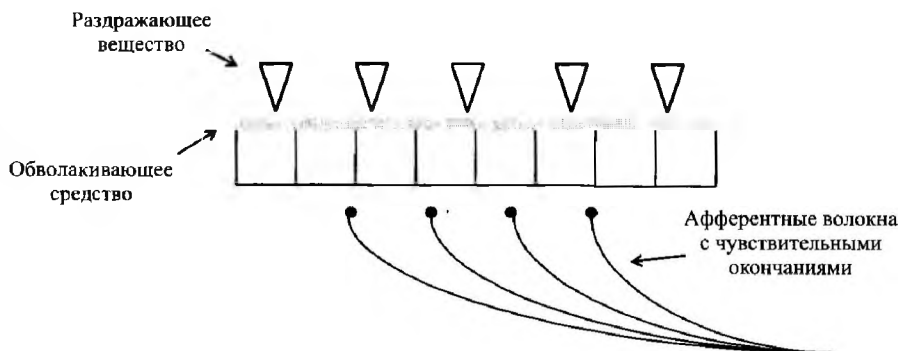


Рис. 8. Механизм обволакивающего действия

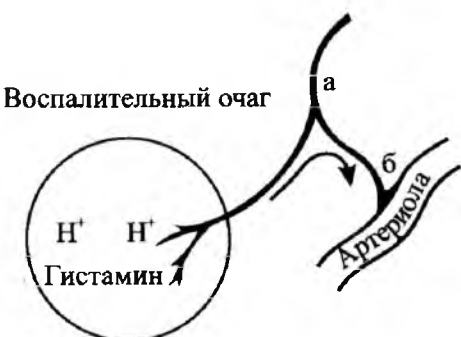
РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Раздражающие средства – это вещества, стимулирующие чувствительные нервные окончания (болевые, температурные, химические) и вызывающие местные и рефлекторные реакции, которые определяют фармакологический эффект препарата (табл. 2).

Таблица 2

Фармакологические эффекты раздражающих средств и их механизмы

Эффект	Механизм развития эффекта
Местные: • гиперемия; • отечность; • боль; • жжение.	Стимуляция выработки и выделения гистамина, серотонина, брадикинина, которые расширяют сосуды и раздражают нервные окончания.

Эффект	Механизм развития эффекта
Рефлекторные: • аксон-рефлекс; • возбуждение центров продолговатого мозга.	Аксон-рефлекс – рефлекторная реакция, осуществляемая, в отличие от истинного рефлекса, без участия центральных нервных механизмов. При этом возбуждение, возникшее в периферическом нервном окончании, переходит в точке разветвления центроостремительного волокна с одной ветви на другую, вызывая определенный физиологический эффект (рис. 9).  Рис. 9. Расширение артериол вследствие аксон-рефлекса с нервных окончаний Возбуждение центров продолговатого мозга является элементом истинных рефлексов, которые могут возникать при применении раздражающих средств.
Отвлекающее действие	При применении раздражающих средств в месте их импликации искусственно создается мощный поток болевых импульсов, который при определенном соотношении зон импликации препарата и места патологически измененных внутренних органов конкурирует в ЦНС с потоком возбуждения от очага патологии, не позволяя последнему проникнуть в головной мозг. Таким образом, пациент ощущает боль от места нанесения лекарственного средства и не ощущает ее от пораженного органа или ткани.

Фармакологическая характеристика раздражающих средств

1) Горчичная бумага (горчичники).

Горчичная бумага применяется следующим образом. Листы этой бумаги необходимо смочить в теплой воде ($t \approx 35-40^\circ\text{C}$) и наклеить на соответствующий участок тела. Указанная температура воды имеет принципиальное значение, т.к. в основе механизма раздражающего действия горчицы лежит ферментативная реакция расщепления гликозида синигрина, содержащегося в горчичном порошке (рис. 10).

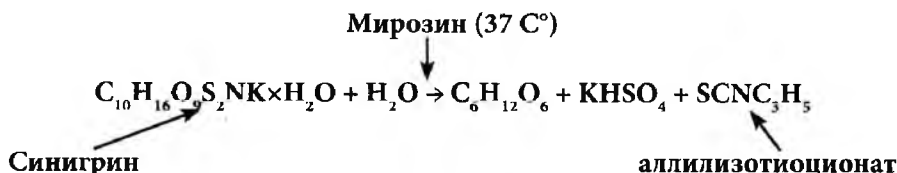
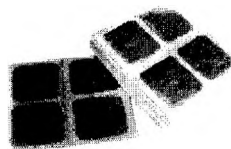


Рис. 10. Схема ферментативного расщепления синигрина

Суть данной реакции заключается в том, что синигрин под действием фермента мирозина, активирующегося в теплой воде, присоединяется молекулу воды и распадается до глюкозы, гидросульфата калия и аллилизотиоцианата, который и является раздражающим веществом, вызывающим эффекты, указанные в таблице 2. Нетрудно понять, что при более высокой температуре воды фермент мирозин, будучи белком, коагулирует и утратит свою активность. Как следствие, не произойдет гидролиза синигрина и горчичная бумага не окажет своего действия.

Горчичная бумага применяется при заболеваниях органов дыхания, стенокардии, невралгиях, миалгиях.

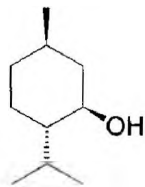
2) Масло терпентинное очищенное (скипидар).

Масло терпентинное очищенное представляет собой жидкую смесь терпенов и терпеноидов, получаемых из смолы живицы. Скипидар обладает значительной липофильностью и поэтому проникает через эпидермис и оказывает раздражающее действие на окончания чувствительных нервов. Препараты, содержащие масло терпентинное (*капсикам*, *випросал*), применяют местно для растираний при невралгиях, миалгиях, суставных болях.

В отношении горчичной бумаги и скипидара следует отдельно выделить такое показание к применению, как *отвлекающее действие* (см. табл. 2).

3) Ментол.

Ментол является основным биологически активным веществом эфирного масла мяты перечной (*Mentha piperita* L.). Он обладает способностью избирательно возбуждать холодовые рецепторы (незначительная анестезия), рефлекторно изменять тонус сосудов, тканей и внутренних органов.



Применяется при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, стенокардии, невралгиях, миалгиях, артралгиях и др.

Входит в состав многих комбинированных препаратов, в частности, является основной составляющей рефлекторного сосудорасширяющего средства «валидол».

4) Раствор аммиака (нашатырный спирт).

Действующим веществом в нашатырном спирте является газ аммиак (NH_3), который легко испаряется из раствора. При вдыхании паров аммиака он возбуждает окончания чувствительных нервов верхних дыхательных путей и рефлекторно стимулирует центр дыхания. Кроме того, аммиак легко проникает в ЦНС, т.к. обладает высокой липофильностью. В этом случае он вызывает стимуляцию коры и подкорковых структур головного мозга (особенно центров продолговатого мозга), в связи с чем применяется в виде ингаляций при обмороках и опьянении. Также, при применении внутрь нашатырный спирт раздражает хеморецепторы в желудке, из-за чего может вызвать рвоту. Наконец, аммиак обладает антисептическими свойствами и применяется для обработки рук хирурга перед операцией.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Анестезирующие средства</i>		
Бензокаин (Benzocainum) (Анестезин)	Внутрь 0,3 г; ректально 0,05-0,1 г; на слизистые оболочки 5-20% масляный раствор; на кожу 5-10% мазь и присыпка	Порошок; таблетки по 0,3 г; 5% мазь
Тетракаин (Tetracainum) (Дикаин)	В полость конъюнктивы 2-3 капли 0,25-2% раствора; в оториноларингологии 2-3 мл 0,5-1% раствора	Порошок; пленки глазные с тетракаином
Прокаин (Procainum) (Новокаин)	Для инфильтрационной анестезии 0,25-0,5% раствор; для проводниковой анестезии 1-2% раствор; для перидуральной анестезии 2% раствор; для спинномозговой анестезии 5% раствор; для терминальной анестезии 10-20% раствор; внутрь 30-40 мл 0,25-0,5% раствора; внутривенно 5-15 мл 0,25-0,5% раствора (медленно!)	Порошок; ампулы по 1; 2; 5; 10 и 20 мл 0,25% и 0,5% раствора и по 1; 2; 5 и 10 мл 1% и 2% раствора; флаконы, содержащие 200 и 400 мл стерильного 0,25% и 0,5% раствора; 5% и 10% мази; суппозитории ректальные по 0,1 г
Тримекаин (Trimescainum)	Для инфильтрационной анестезии 0,125-0,25-0,5% раствор; для проводниковой анестезии 1-2% раствор; для перидуральной анестезии 1-1,5-2% раствор; для спинномозговой анестезии 5% раствор; для поверхностной анестезии 2-5% раствор	Порошок; ампулы по 10 мл 0,25% раствора, по 2, 5 и 10 мл 0,5% и 1% раствора, по 1; 2; 5 и 10 мл 2% раствора, по 1 и 2 мл 5% раствора
Лидокаина гидрохлорид (Lidocaini hydrochloridum)	Для инфильтрационной анестезии 0,25-0,5% раствор; для проводниковой анестезии 0,5-2% раствор; для терминальной анестезии 1-5% раствор	Ампулы по 10 и 20 мл 1%, по 2 и 10 мл 2%, по 2 мл 10% раствора; флаконы по 5 мл 2% и 4% раствора
<i>Вяжущие средства</i>		
Танин (Tanninum)	Для полоскания рта, носа, зева, гортани 1-2% растворы (водные, глицериновые); для смазывания пораженных поверхностей 3-10% раствор и мазь	Порошок; флаконы по 25 мл 4% спиртового раствора

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Отвар коры дуба (Decoctum corticis Quercus)	Для полосканий отвар 1:10, наружно (при лечении ожогов) отвар 1:5	Отвары 1:10 и 1:5
Свинца ацетат (Plumbi acetat)	Наружно 0,25-0,5% раствор	Порошок
Висмута нитрат основной (Bismuthi subnitras)	Внутрь 0,25-0,5 г; наружно 5-10% мазь и присыпки	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г; 10% мазь
Квасцы (Alumen)	Наружно 0,5-1% раствор	Порошок
<i>Адсорбирующие средства</i>		
Уголь активированный (Carbo activatus)	Внутрь 1-2 г при метеоризме; 20-30 г (в виде взвеси в воде) при отравлениях	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г
<i>Обволакивающие средства</i>		
Слизь крахмала (Mucilago Amyli)	Внутрь и ректально (15-30 мл)	Порошок

Лекция № 3

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Все функции в организме человека находятся под контролем центральной и периферической нервных систем. Центральный отдел нервной системы включает головной и спинной мозг, а периферический - вегетативную и соматическую нервную системы.

Вегетативная нервная система (ВНС) иннервирует внутренние органы, сосуды и железы и функционирует *автономно* (непроизвольно). **Соматическая нервная система** обеспечивает произвольную работу скелетной мускулатуры. Эфферентный путь соматической нервной системы представлен одним нейроном, тогда как вегетативные нервы имеют двухнейронную структуру (рис. 1).

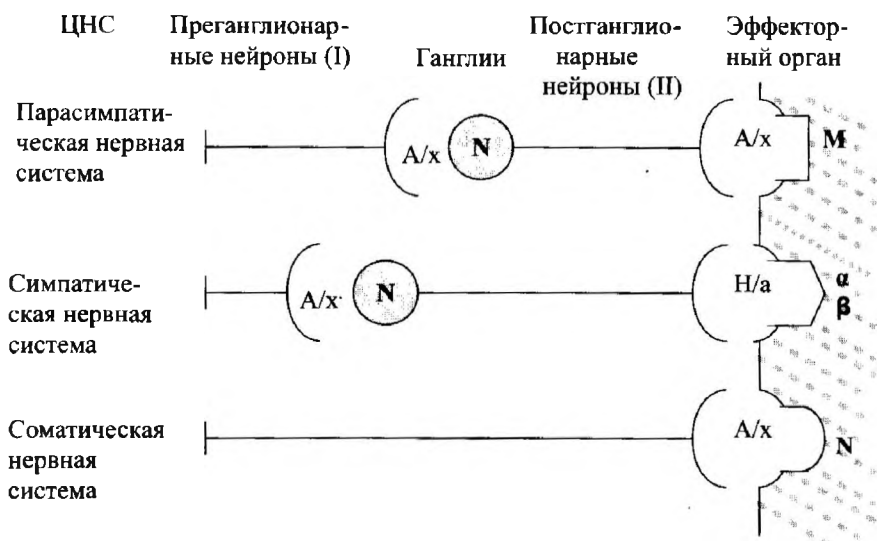


Рис. 1. Строение вегетативного и соматического отдела периферической нервной системы

Примечание: А/х – ацетилхолин, Н/а – норадреналин; N – никотиночувствительные холинорецепторы, М – мускариночувствительные холинорецепторы, α, β – α- и β-адренорецепторы.

Отростки первых нейронов (I), расположенных в центральном отделе нервной системы, направляются к ганглиям и называются *преганглионарными*. Ганглии представляют собой скопление тел вторых (II) нейронов, образующих контакты – *синапсы* – с преганглионарными нейронами. Отростки вторых нейронов разветвляются в иннервируемых органах и называются *постганглионарными*. Межнейрональная передача импульса в ганглиях и в нейроэфektorных синапсах осуществляется через синапсы с помощью биологически активных веществ – *медиаторов* (рис. 2).



Рис. 2. Строение синапса

Основным медиатором в симпатических и парасимпатических вегетативных ганглиях является *ацетилхолин*. В зависимости от медиатора, выделяющегося в нейроэфektorных синапсах, вегетативную нервную систему подразделяют на холинергическую, или *парасимпатическую* (медиатор – *ацетилхолин*), и адренергическую, или *симпатическую* (медиатор – *норадреналин*).

Особо отметим, что иннервация мозгового вещества надпочечников осуществляется по однопейронному пути с участием только преганглионарных (холинергических) нейронов. Обусловлено это тем, что хромаффинные клетки эмбриогенетически родственны нейронам симпатических ганглиев. При раздражении этих нейронов из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников высвобождается адреналин.

В парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы тела I нейронов расположены в стволе головного мозга и крестцовом сегменте спинного мозга. Холинергические волокна идут в составе III (глазодвигательный нерв – п. oculomotorius), VII (лицевой нерв – п.

facialis), IX (языкоглоточный нерв – n. glossopharyngeus) и X (блуждающий нерв – n. vagus) пар черепномозговых нервов. Парасимпатические ганглии чаще всего расположены интрамурально (внутри иннервируемого органа). Поэтому парасимпатические нервы имеют относительно длинные преганглионарные волокна и короткие постганглионарные, достигающие эффекторного органа.

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством ацетилхолина (рис. 3).

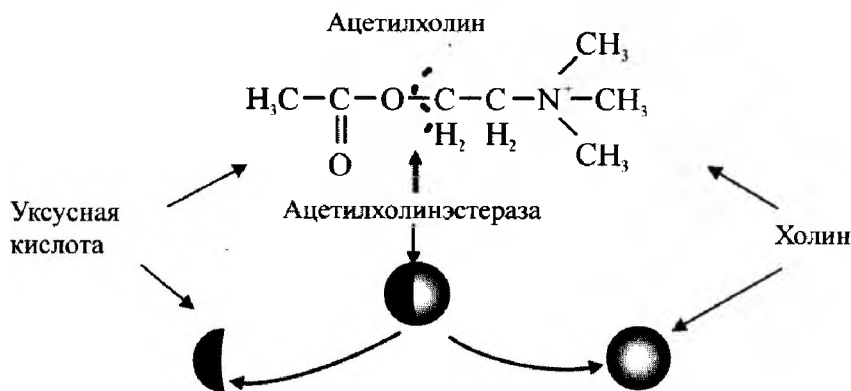


Рис. 3. Строение ацетилхолина

Ацетилхолин синтезируется из холина и ацетилкоэнзима в цитоплазме окончаний холинергических нейронов при участии фермента холинацетилазы (рис. 4 - 1). Ацетилхолин депонируется в синаптических пузырьках (в везикулах, см. на рис. 4 - 2) и под действием нервного импульса выходит в синаптическую щель (3), где взаимодействует с холинорецепторами (рис. 4 - 4). Действие ацетилхолина кратковременно, так как он гидролизруется ферментом ацетилхолинэстеразой (на рис. 4 - 5).

По чувствительности к фармакологическим средствам выделяют мускариночувствительные (М) и никотиночувствительные (N) холинорецепторы. М-холинорецепторы расположены на постсинаптической мембране клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных холинергических нейронов. По своему строению, локализации и сродству к различным лигандам М-холинорецепторы подразделяют на несколько типов. Так, M_1 -холинорецепторы находятся на нервных клетках, например в вегетативных ганглиях и в ЦНС, M_2 -холинорецепторы расположены в сердце, M_3 -холинорецепторы играют роль в поддержании тонуса гладких мышц и регулируют

функцию большинства экзокринных желез. Основные эффекты лекарственных средств связаны с их взаимодействием с M_2 - и M_3 -холинорецепторами.

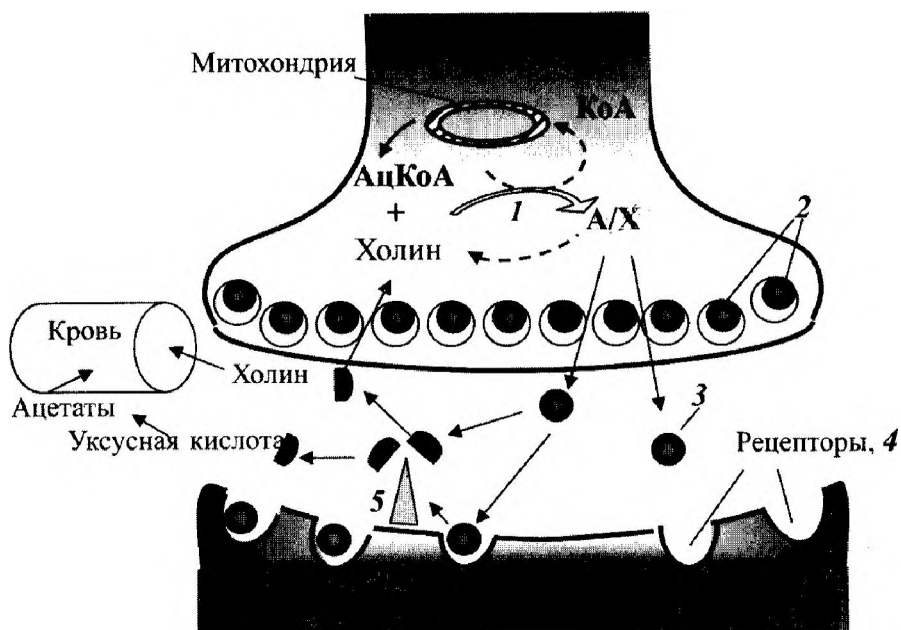


Рис. 4. Строение холинергического синапса

Примечание: А/Х – ацетилхолин, КоА – коэнзим А, АцКоА – ацетил-коэнзим А

N-холинорецепторы локализованы в симпатических и парасимпатических ганглиях, каротидном клубочке, мозговом веществе надпочечников, нервно-мышечных синапсах и ЦНС. Заметим, что N-холинорецепторы вегетативных ганглиев (N_H -нейрональный тип) и N-холинорецепторы скелетных мышц (N_M -мышечный тип) характеризуются неодинаковой чувствительностью к фармакологическим средствам, что объясняет возможность избирательного блока ганглиев (ганглиоблокирующими средствами) или нервно-мышечной передачи (курареподобными препаратами). И, наконец, холинорецепторы имеются на пресинаптической мембране. Их возбуждение угнетает высвобождение ацетилхолина.

Несмотря на то, что ацетилхолин воздействует на M- и N-холинорецепторы, в организме преобладают его M-холиностимулирующие эффекты (табл. 1).

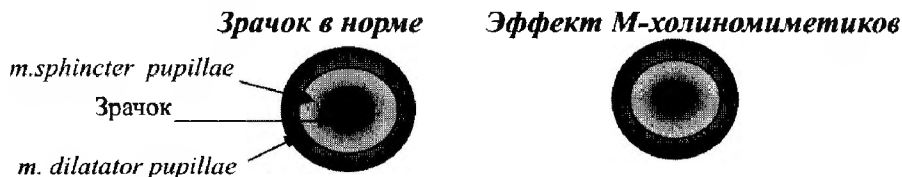
Таблица 1

**Основные эффекты, наблюдаемые при раздражении
парасимпатических нервов**

Органы	Эффекты
- Миокард - Атриовентрикулярный узел - Гладкие мышцы (желудочно-кишечный тракт, бронхи, мочевой пузырь, круговая мышца радужки, ресничная мышца глаза) - Железы бронхов, желудка, кишечника, слюнные, слезные, носоглоточные - Кровеносные сосуды	- Снижение силы сокращений - Замедление проводимости, брадикардия - Усиление сокращений; расслабление сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря. - Повышение секреции - Расширение сосудов скелетных мышц, слюнных желез

Отдельно остановимся на эффектах, возникающих при возбуждении М-холинорецепторов гладких мышц глаза.

1. Возбуждение М-холинорецепторов круговой мышцы радужной оболочки глаза (*m.sphincter pupillae*) вызывает ее сокращение и сужение зрачка (**миоз**).



2. Сокращение круговой мышцы глаза приводит к утончению радужки (рис. 5 - 1) → в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза - 3 (угол между радужкой (1) и роговицей (2)) → улучшается отток внутриглазной жидкости через *фонтановы пространства* (пространство радужно-роговичного угла, 4) в Шлеммов канал (венозную пазуху склеры, 5) → **снижается внутриглазное давление.**

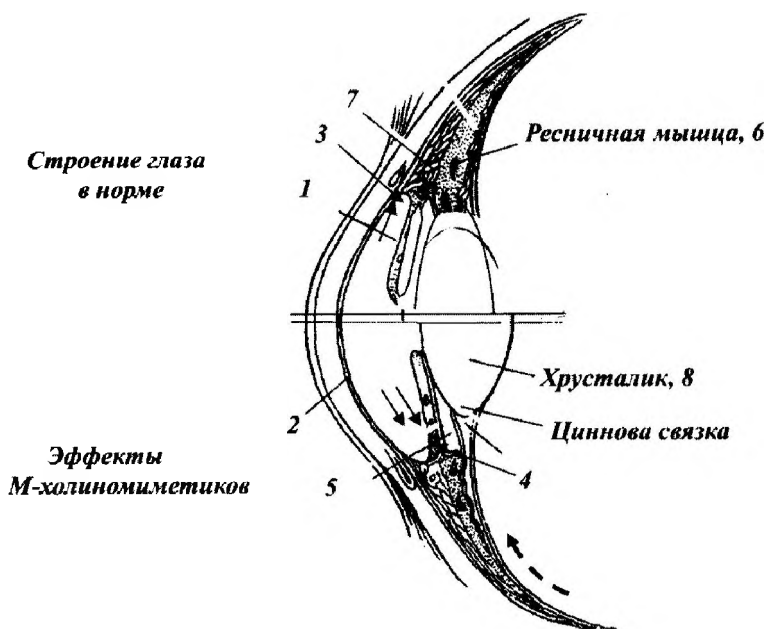


Рис. 5. Механизм снижения внутриглазного давления под действием М-холиномиметиков

Примечание: —> – направление оттока внутриглазной жидкости;
 --> – направление сокращения цилиарной (ресничной) мышцы глаза.

3. Возбуждение М-холинорецепторов ресничной мышцы (m. Ciliaris, рис. 5 - 6) глаза вызывает ее сокращение → расслабление ресничного пояска (7), посредством которого хрусталик, заключенный в сумку, прикреплен к ресничной мышце → ослабление натяжения волокон цинновой связки → ослабление натяжения сумки хрусталика → хрусталик (8), обладающий эластическими свойствами, приобретает более выпуклую форму → увеличивается преломляющая сила оптической системы глаза → возрастает угол преломления света (рис. 6) → глаз устанавливается на ближнюю точку видения – **спазм аккомодации**.

Чтобы в полной мере понять это явление необходимо обратиться к физиологии зрительного анализатора. Во-первых, напомним, что **аккомодация** – это способность глаза приспособляться к различным расстояниям при рассматривании предметов. Каждый хорошо

знает, что когда впереди находятся два предмета на различных расстояниях, то отчетливо виден либо один, либо другой, но нельзя видеть отчетливо оба предмета одновременно. Это происходит потому, что *оптическая система*¹ нашего глаза дает на сетчатке отчетливое изображение только применительно к одному какому-либо расстоянию, а предметы, находящиеся ближе или дальше фиксируемого, дают на сетчатке расплывчатые изображения. Переходя от рассмотрения одного предмета к другому на ином удалении, глаз аккомодирует, т.е. условия преломления в глазу изменяются так, что каждый раз на сетчатке получается отчетливое изображение фиксируемого предмета. Главную роль в преломлении лучей, а, следовательно, и в аккомодации глаза, играет изменение кривизны хрусталика, которая в свою очередь зависит от тонуса цилиарной мышцы. Теперь понятно, что *спазм аккомодации* (или ложная близорукость) – это спазм цилиарной мышцы, из-за которого глаз перестает четко различать предметы, расположенные на разных удалениях от глаз, воспринимая только близко расположенные объекты.

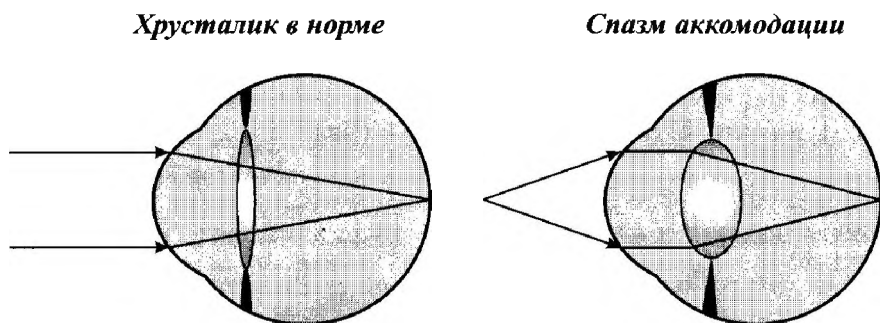


Рис. 6. Изменение аккомодации при действии М-холиномиметика

В качестве лекарственных препаратов наибольший интерес представляют средства, влияющие на холинорецепторы и ацетилхолинэстеразу.

На холинорецепторы препараты могут оказывать *холиномиметическое* (стимулирующее) или *холиноблокирующее* (угнетающее) действие.

Исходя из этого принципа, холинотропные средства классифицируют следующим образом.

¹ Оптическая система глаза (англ.: optical system of eye) – оптический аппарат глаза, состоящий из четырех преломляющих сред: роговицы, камерной влаги, хрусталика и стекловидного тела.

Классификация холинергических лекарственных средств

1. Средства, возбуждающие М- и N-холинорецепторы (М-, N-холиномиметики);
 - карбахол (*карбахолин*).
2. Средства, блокирующие М- и N-холинорецепторы (М-,N-холиноблокаторы);
 - тригексифенидил (*циклодол*).
3. Антихолинэстеразные средства (непрямые М-, N-холиномиметики);
 - 3.1. *Препараты обратимого действия:*
 - физостигмина салицилат (*эзерин*);
 - галантамина гидробромид (*нивалин*);
 - неостигмина метилсульфат (*прозерин*);
 - дистигмин (*убретид*).
 - 3.2. *Препараты необратимого действия:*
 - армин (*фосфакол*).
4. Лекарственные средства, стимулирующие М-холинорецепторы (М-холиномиметики);
 - пилокарпина гидрохлорид;
 - ацеклидин (*глаудин*).
5. Лекарственные средства, блокирующие М-холинорецепторы (М-холиноблокаторы, атропиноподобные средства);
 - атропина сульфат;
 - скополамина гидробромид (*гиосцина гидробромид*);
 - платифиллина гидротартрат;
 - метацин;
 - ипратропия бромид (*атровент*);
 - пирензепин (*гастроцепин*).
6. Лекарственные средства, стимулирующие N-холинорецепторы (N-холиномиметики, никотиномиметические средства);
 - цититон;
 - лобелина гидрохлорид.
7. Лекарственные средства, блокирующие N-холинорецепторы или связанные с ними ионные каналы (N-холиноблокаторы);
 - 7.1. *Ганглиоблокирующие средства:*
 - бензагексоний;
 - пентамин;
 - гигроний;

- пирилен;
- арфонад.

7.2. Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия);

- а) Антидеполяризующие (недеполяризующие, конкурентные) препараты;
 - тубокурарина хлорид;
 - панкурония бромид;
 - пипекурония бромид;
 - векуроний;
 - атракуроний.
- б) Деполяризующие препараты;
 - суксаметоний (*дитилин*).
- в) Препараты смешанного типа действия:
 - диоксоний.

Фармакологическая характеристика холинергических лекарственных средств

1. Средства, возбуждающие М- и N-холинорецепторы (М-, N-холиномиметики).

Механизм действия: прямо стимулирует М- и N-холинорецепторы, оказывая эффекты, аналогичные возбуждению холинергических нервов (табл. 1).

М-, N-холиномиметик **ацетилхолин** используют исключительно в экспериментальной физиологии и фармакологии. В качестве лекарственного средства его не применяют, так как он быстро разрушается ацетилхолинэстеразой и потому действует очень кратковременно. Его аналог **карбахол** отличается стойкостью и применяется в медицинской практике при *глаукоме* (повышении внутриглазного давления), *атонии кишечника* и *мочевого пузыря*. Совместное применение карбахола с М-холиноблокаторами позволяет выявить его N-холиномиметическое действие, которое проявляется в стимуляции поперечно-полосатой мускулатуры и повышении артериального давления. Последнее обусловлено следующими причинами:

- возбуждение N-холинорецепторов симпатических ганглиев → активация симпатического отдела вегетативной нервной системы → усиление работы сердца и повышение общего периферического сопротивления (ОПС) → рост систолического

го и диастолического артериального давления → увеличение среднего артериального давления;

- стимуляция *N*-холинорецепторов мозгового вещества надпочечников → выброс адреналина в общий кровоток → рост систолического артериального давления;
- активация *N*-холинорецепторов каротидного клубочка → рефлекторное возбуждение сосудодвигательного центра в продолговатом мозге → повышение ОПС → увеличение диастолического артериального давления.

2. Средства, блокирующие М- и N-холинорецепторы (М-, N-холиноблокаторы).

Смотри лекцию «Седативные, снотворные и антипаркинсонические лекарственные средства».

3. Антихолинэстеразные средства (непрямые М-, N-холиномиметики).

Механизм действия: блокада фермента ацетилхолинэстеразы → снижение гидролиза ацетилхолина и увеличение его содержания в синаптической щели → выраженная и продолжительная активация М- и N-холинорецепторов эндогенным ацетилхолином. Ясно, что в условиях организма эффекты антихолинэстеразных средств и карбахола аналогичны.

Комплекс фермента с препаратами «обратимого действия» со временем гидролизуется, и активность ацетилхолинэстеразы восстанавливается через несколько часов. Препараты «необратимого действия» образуют стойкий комплекс с ацетилхолинэстеразой, *необратимо* блокируя ее действие. В этом случае активность энзима восстанавливается в течение 2-4 недель (и дольше) в основном за счет синтеза в тканях новых порций ацетилхолинэстеразы. Накопление в организме высоких концентраций ацетилхолина может привести к тяжелому отравлению. Естественно, риск отравления выше при использовании средств-необратимого типа действия.

Антихолинэстеразные средства широко применяются в практической медицине, а выбор препаратов при той или иной патологии определяется их активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, длительностью действия, наличием раздражающих свойств, токсичностью.

Неостигмин, дистигмин, галантамин и реже *физостигмин* применяют для устранения *послеоперационной атонии кишечника*

и мочевого пузыря. Эффективность препаратов в данном случае обусловлена повышением тонуса и сократительной активности гладких мышц желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря в результате опосредованной стимуляции холинергической иннервации. В частности, антихолинэстеразные средства усиливают влияние эндогенного ацетилхолина на М- и N-холинорецепторы и парасимпатические нервные межмышечное *ауэрбаховское* и *мейснеровское* сплетения кишечника.

Блокируя ацетилхолинэстеразу, **неостигмин**, **дистигмин**, **галантамин** и **физостигмин** увеличивают концентрацию ацетилхолина на концевой пластинке мотонейрона (мышечное волокно) и, стимулируя N_M -холинорецепторы, облегчают нервно-мышечную передачу. Этот эффект препаратов используют в лечении *миастении гравис*¹. Вместе с тем, одновременное возбуждение М-холинорецепторов антихолинэстеразными средствами приводит к брадикардии, повышению тонуса бронхов, миозу, гиперсекреции желез и другим побочным эффектам. Все нежелательные М-холиномиметические симптомы можно предупредить введением М-холиноблокаторов, например, *атропина*. Правда, в этом случае возможно повышение артериального давления из-за активации N_N -холинорецепторов (см. *ацетилхолин*, *карбахол*).

Кроме того, **неостигмин**, **дистигмин**, **галантамин** и **физостигмин** применяют в качестве *антагонистов курареподобных миорелаксантов* (см. далее миорелаксанты антидеполяризующего типа действия) при их передозировке либо для прекращения кураризации перед выведением из наркоза. В этом случае благодаря высоким концентрациям в области нервно-мышечного синапса ацетилхолин по принципу конкурентного антагонизма вытесняет из связи с N_M -холинорецепторами миорелаксанты антидеполяризующего типа действия и восстанавливает нервно-мышечную передачу.

Галантамин и **физостигмин** проникают через гематоэнцефалический барьер и могут применяться при заболеваниях ЦНС. На ранних стадиях *прогрессирующей деменции* (типа *болезни Альцгеймера*) в пожилом и старческом возрасте антихолинэстеразные препараты улучшают когнитивные способности больных и замедляют развитие

¹ Миастения гравис – аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся мышечной слабостью и патологической утомляемостью. При этом заболевании вилочковой железой вырабатываются аутоантитела блокирующие или лизирующие N_M -холинорецепторы, что приводит к угнетению нервно-мышечной передачи или нарушению активности ферментов, участвующих в синтезе ацетилхолина. При некоторых органических заболеваниях нервной системы наблюдается миастенический синдром.

заболевания. При лечении остаточных явлений после перенесенного *полиомиелита*, когда необходима активация холинергической передачи не только на периферии, но и в ЦНС, препаратом выбора является *галантамин*. *Физостигмин* также используют при *отравлении атропиноподобными соединениями*, так как он может связываться с ацетилхолинэстеразой в ЦНС.

Значительный практический интерес представляет применение *неостигмина*, *физостигмина* и *армина* в глазной практике при *глаукоме*¹. В этом случае антихолинэстеразные препараты посредством накапливающегося эндогенного ацетилхолина стимулируют М-холинорецепторы круговой мышцы радужной оболочки глаза, обеспечивая снижение внутриглазного давления. При этом *армин*, как необратимый ингибитор фермента, действует продолжительно (до 4-х суток).

В отличие от ранее рассмотренных антихолинэстеразных препаратов, *армин* применяется только местно (глазные капли), так как относится к группе органических эфиров фосфорной кислоты (*фосфорганических соединений* – ФОС) (рис. 7).

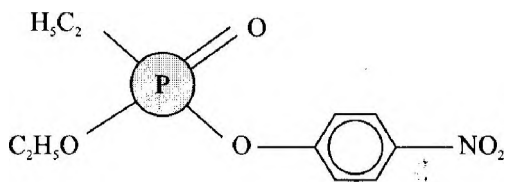


Рис. 7. Структурная формула армина

Как типичный представитель ФОС, армин – высоколипофильное соединение и быстро всасывается при любых путях введения. Во избежание *резорбтивного* (системного) действия армин даже в виде глазных капель применяется в очень низкой концентрации

¹ Глаукома – заболевание глаз, основным проявлением которого является повышение внутриглазного давления. Глазная жидкость образуется в сосудистой системе цилиарного тела путем пропотевания через стенку капилляров и служит в качестве преломляющей свет структуры, а также предохраняет хрусталик от высыхания. В норме уровень давления жидкости в передней камере глаза составляет 15-20 мм рт ст. При глаукоме это давление достигает 30-35 и более мм рт ст, что обуславливает сужение полей зрения и иногда сопровождается болевыми ощущениями. Существует два принципиальных пути снижения внутриглазного давления: уменьшить образования глазной жидкости и увеличить ее отток через фонтановы пространства в Шлеммов канал.

(0,005% - 0,01 %). Более того, чтобы предотвратить попадание раствора в слезный канал, после каждого закапывания следует прижимать пальцем область слезного мешка в течение 2-3 мин. При попадении в кровь армин может вызвать тяжелое отравление.

Так как помимо лекарственных препаратов к фосфорорганическим соединениям относится большая группа средств, предназначенных для уничтожения насекомых (*инсектицидов*) – **хлорофос**, **карбофос**, **дихлофос** и др., высок риск отравления и бытовыми ФОС. Здесь следует упомянуть и препараты, используемые в сельском хозяйстве: *фунгициды*, *гербециды*, *дефолианты* и др. Добавим, что к необратимым ингибиторам ацетилхолинэстеразы относятся такие боевые отравляющие вещества (*фосфорорганические отравляющие вещества* – **ФОВ**), как **табун** и **зарин**.

Картина отравления ФОС обусловлена сочетанным возбуждением М- и N-холинорецепторов эндогенным ацетилхолином. Первыми симптомами отравления являются миоз, гиперсаливация, ослабление сердечной деятельности и прогрессирующее затруднение дыхания вследствие бронхоспазма. Затем развивается кратковременное торможение ЦНС, сменяющееся приступами судорог. Так как в судороги вовлекается дыхательная мускулатура, возникает *аноксия* (нарушение дыхания с кратковременной его остановкой). Начальное повышение артериального давления сменяется острой гипотонией. В результате возбуждения холинорецепторов желудочно-кишечного тракта возникают его спастические сокращения, рвота, понос, боли в животе. При отсутствии специализированной медицинской помощи наступит смерть вследствие паралича дыхательного центра.

Таким образом, острые отравления ФОС требуют безотлагательного вмешательства врача и включают следующие мероприятия:

- **удалить ФОС с места введения:** обработать кожные покровы и слизистые оболочки 3-5% раствором натрия гидрокарбоната, промыть желудок, назначить высокие сифонные клизмы;
- **ускорить выведение ФОС из крови:** форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ;
- **назначить М-холиноблокаторы** (антагонисты антихолинэстеразных средств);
- **назначить реактиваторы холинэстеразы:** (*тримедоксим*, *изонитрозин*), которые благодаря оксимной группе в молекуле (-NOH), взаимодействуют с остатками ФОС, восстанавливая активность ацетилхолинэстеразы. Четвертичное

аммониевое соединение **тримедоксим** (дипироксим) плохо проникает в ЦНС, а третичный амин **изонитрозин** – хорошо.

4. Лекарственные средства, стимулирующие М-холинорецепторы (М-холиномиметики).

Пилокарпин – алкалоид, содержащийся в растении *Pilocarpus pinnatifolius Jaborandi*, применяют для лечения глаукомы. **Ацеклидин** эффективен при глаукоме, **атонии** (снижение тонуса) желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и матки, так как, возбуждая М-холинорецепторы, повышает тонус гладкомышечных органов.

5. Лекарственные средства, блокирующие М-холинорецепторы (М-холиноблокаторы, атропиноподобные средства).

Механизм действия: блокируют М-холинорецепторы → препятствуют взаимодействию с рецепторами медиатора ацетилхолина → уменьшают эффекты раздражения парасимпатических нервов.

Практический интерес представляют такие эффекты М-холиноблокаторов, как снижение тонуса и сократительной активности гладкомышечных органов, подавление секреции желез, увеличение частоты сердечных сокращений и снижение тонуса мышц глаза. В частности, совокупность **бронхолитического** действия (расслабление бронхов) и уменьшение секреции бронхиальных желез полезно при **бронхиальной астме**, а снижение секреции желудочного сока и уменьшение перистальтики гладких мышц желудочно-кишечного тракта широко используется в терапии **язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**. Препараты эффективны в качестве **спазмолитиков** при спастических состояниях гладкой мускулатуры внутренних органов (кишечника, желче- и мочевыводящих путей). Применение М-холиноблокаторов **при атриовентрикулярном блоке** вагусного происхождения обусловлено устранением холинергических влияний и преобладанием на этом фоне симпатической (адренергической) иннервации миокарда. В результате улучшается атриовентрикулярная проводимость и увеличивается частота сердечных сокращений. Антагонизм с М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами позволяет использовать М-холиноблокаторы при отравлениях лекарственными препаратами указанных фармакологических групп.

С целью снижения секреции слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез и облегчения интубации трахеи М-холиноблокаторы широко применяют в составе средств подготовки больного к ингаляционному наркозу. Одновременно использование

М-холиноблокаторов для *премедикации* в хирургической практике и анестезиологии предотвращает бронхо- и ларингоспазм, а также рефлекторную остановку сердца. Эти эффекты обусловлены способностью препаратов устранять отрицательные рефлексы на внутренние органы, эфферентной дугой которых являются блуждающие нервы (*ваголитическое действие*).

Для глазной практики большой интерес представляет влияние М-холиноблокаторов на тонус мышц глаза. В целом приведенные ниже эффекты противоположны описанному ранее действию М-холиномиметиков:

1. Блокада М-холинорецепторов *круговой мышцы радужной оболочки* (m.sphincter pupillae) вызывает ее расслабление и расширение зрачка (*мидриаз*).
2. Расслабление круговой мышцы глаза → радужка становится толще → углы передней камеры глаза частично закрываются → затруднение оттока внутриглазной жидкости через *фонтановы пространства* в Шлеммов канал → *повышается внутриглазное давление*.
3. Блокада М-холинорецепторов *ресничной мышцы* (m. ciliaris) глаза → снижение тонуса m. ciliaris → увеличивается натяжение *ресничного пояска* (цинновой связки) и сумки хрусталика → хрусталик приобретает уплощенную форму → уменьшается угол преломления света → глаз устанавливается на дальнюю точку видения – *паралич аккомодации*.

Мидриатический эффект атропина в сочетании с параличом аккомодации используют для диагностических целей (исследование сетчатки, при подборе очков, состояния микроциркуляторного русла) и при лечении ряда заболеваний (иридоциклита и др.). При этом надо знать, что вследствие повышения внутриглазного давления эти препараты противопоказаны при глаукоме, а паралич аккомодации вызывает *фотофобию* (светобоязнь).

Атропин – алкалоид, содержащийся в красавке (*Atropa belladonna*), белене (*Hyoscyamus niger*), дурмане (*Datura stramonium*). Химически это сложный эфир *тропина* и *D, L-троповой кислоты* (рис. 8). Из того же рисунка следует, что эффекты атропина тесно связаны с его химическим строением. Так, благодаря третичному атому азота в составе спиртовой группировки атропин прекрасно проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и оказывает *возбуждающее действие* на ЦНС. В свою очередь, D, L-троповая кислота обеспечивает местноанестезирующий эффект атропина, а

ее комбинация со спиртом тропином сопровождается развитием М-холиноблокирующего действия. Атропин обладает выраженными свойствами М-холиноблокаторов и широко применяется при перечисленных выше состояниях и заболеваниях.

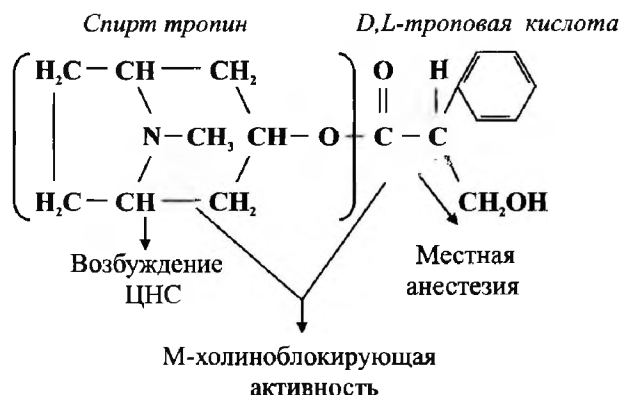


Рис. 8. Химическая структура атропина

Нельзя обойти стороной и лекарственные препараты из растений, содержащих алкалоиды группы атропина (гиосциамин, скополамин, апоатропин и др.). Так, целебные свойства белены известны с глубокой древности. Еще в Древнем Египте, Древней Греции и Древнем Риме вытяжки из листьев белены использовали при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатуры. Однако высокий риск тяжелых отравлений ограничивает резорбтивное применение препаратов белены в современной медицинской практике. Вместе с тем, препараты красавки (экстракты и настойки) не утратили своего терапевтического значения и используются в качестве спазмолитических и болеутоляющих средств при язвенной болезни желудка, желчнокаменной болезни и других состояниях, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатуры органов брюшной полости, при брадикардии в связи с перевозбуждением блуждающего нерва и т. п. Например, сухой экстракт красавки (*Extractum Belladonnae siccum*) входит в состав таких комбинированных лекарственных средств, как «Бесалол», «Бепасал», «Беллалгин» и др. Успокаивающее действие на ЦНС препарата «Беллатаминал» используется в лечении неврозов. Определенную популярность при неврозах и вегето-сосудистой дистонии снискали капли Зеленина (ландыша майского настойка + валерианы настойка + белладонны настойка + ментол). Эти же капли полезны при почечной и печеноч-

ной коликах, дискинезии желчевыводящих путей и ряде других состояний. Практический интерес представляют экстракт красавки густой (*Extractum Belladonnae spissum*) и настойка красавки (*Tinctura Belladonnae*).

И, наконец, препаратам группы атропина присущи *местно-анестезирующие свойства*, общее анальгезирующее действие и способность вызывать гиперемию тканей при местном назначении. Не секрет, что уже в средневековые европейские лекари пользовались беленой для обезболивания при хирургических операциях. В настоящее время в отдельных случаях в качестве болеутоляющего средства могут быть использованы препараты из листьев белены. Гораздо шире применяется *масло беленное*, которое втирают как обезболивающее средство при невралгиях, невритах, радикулитах, миозитах, подагре, ушибах. Масло беленное входит в состав препаратов «Линимент метилсалицилата сложный», «Салинимент» (белены масло + метилсалицилат + хлороформ), «Капсин» (белены масло + метилсалицилат + перца стручкового плодов настойка). Местноанестезирующий эффект сухого экстракта красавки обеспечивает терапевтическое действие свечей «Бетиол» и «Анузол» при геморрое и трещинах заднего прохода.

Передозировка препаратов, содержащих атропин, может стать причиной тяжелого отравления. Однако большую опасность представляют отравления атропином, развивающиеся у детей в результате употребления в пищу плодов растений семейства пасленовых, содержащих этот алкалоид. Возникающие при этом токсические проявления весьма характерны: резкая тахикардия, расширение зрачков, фотофобия, сухая гиперемизированная кожа, значительное повышение температуры тела (гипертермия), сухость во рту, приводящая к нарушению акта глотания, задержка мочеиспускания. Двигательное и психическое возбуждение, бред и галлюцинации создают картину острого психоза (отсюда народное выражение: «белены объелся»). Лечение включает следующие мероприятия:

- **удаление из ЖКТ** невсосавшегося атропина (промывание желудка, танин, активированный уголь, солевые слабительные);
- **ускорение выведения из организма**;
- **применение физиологических антагонистов** (М-холинотропных агонистов, антихолинэстеразные средства);
- при выраженном возбуждении **назначение анксиолитиков** бензодиазепинового ряда (*диазепам*) или барбитуратов короткого действия;

- в случае выраженной тахикардии – **применение β -адрено-блокаторов**;
- **катетеризация мочевого пузыря**;
- **наружное охлаждение** для снижения температуры тела;
- **затемнение помещения** для ослабления эффектов развившейся фотобии.

К атропиноподобным алкалоидам относится **скополамин**, который содержится в мандрагоре (*Scopolia carniolica*) и в небольших количествах в растениях, содержащих атропин. Химически скополамин представляет собой сложный эфир *скопина* и *L-троповой кислоты* (рис. 9). Наличие отличной от атропина спиртовой группировки (спирт скопин) в составе молекулы обеспечивает скополамину *угнетающее действие* на ЦНС. Этот эффект скополамина используют при лечении *морской и воздушной болезни*. В остальном применяется этот алкалоид по тем же показаниям, что и атропин.

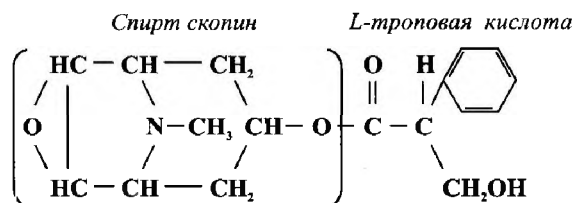


Рис. 9. Химическая структура скополамина

Синтетический препарат **метацин** является моно-четвертичным соединением и в связи с этим не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому основные эффекты и показания к применению метацина связаны с его периферическим М-холиноблокирующим действием.

Платифиллин — алкалоид крестовника широколистного (*Se-pesio platyphyllus*). По М-холиноблокирующей активности уступает атропину и применяется преимущественно в качестве спазмолитика. В глазной практике платифиллин используют редко.

Популярными средствами в офтальмологии являются **гоматропин** и **тропикамид**. Эти лекарственные препараты отличаются от атропина менее продолжительным эффектом. Так, атропин вызывает максимальное расширение зрачка через 30-40 мин после инстилля-ции, а эффект сохраняется до 7-10 дней. Паралич аккомодации на-ступает через 1-3 ч и длится до 8-12 дней. Эффект **гоматропина** на-ступает быстро и проходит через 10-20 ч. Еще более кратковременное

действие вызывает **тропикамид**, выпускаемый в виде глазных капель (0,5% раствор во флаконах по 5 мл, и 1% раствор во флаконах по 10 мл). Эффект препарата развивается через 5-10 минут с момента его однократного закапывания в глаз. Максимальное действие тропикамида отмечается через 15-20 минут и сохраняется в течение 1 часа. Полное восстановление функций глаза происходит через 3-5 часов.

Ипратропия бромид (*атровент*) и **тровентол** (*трувент*) используют только в качестве бронхолитиков при *бронхиальной астме*. **Ипратропия бромид** является структурным аналогом атропина, отличаясь от последнего четвертичным атомом азота в спиртовой группе (рис. 10). В результате этого молекула ипратропия бромида становится ионизированной (гидрофильной), что предотвращает процесс ее пассивной диффузии через биологические барьеры. В том числе нарушается абсорбция препарата в желудочно-кишечном тракте, и при приеме *per os* ипратропия бромид не эффективен. Поэтому лишь ингаляционное применение ипратропия бромида обеспечивает препарату локальное бронхолитическое действие.

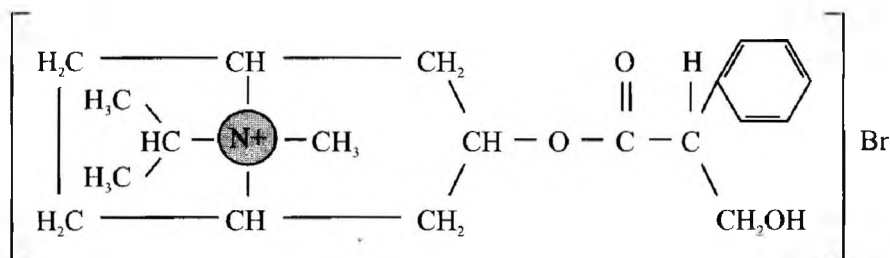


Рис. 10. Химическая структура ипратропия бромида

Тровентол по химическому строению близок к атропину, но, подобно ипратропию, является четвертичным аммониевым производным. По сравнению с атропином влияние тровентола на холинорецепторы мускулатуры бронхов более сильное и продолжительное при менее выраженном влиянии на холинорецепторы других органов (сердца, кишечника, слюнных желез). Применяют тровентол в виде ингаляций из аэрозольных баллонов.

Представителем новой подгруппы селективных М-холиноблокаторов является **пирензепин** (*гастроцепин*). В отличие от «типичных» М-холиноблокаторов (атропина и др.) пирензепин избирательно угнетает секрецию железами желудка соляной кислоты и пепсиногена, не оказывая существенного блокирующего влияния на М-холинорецепторы слюнных желез, сердца, гладких мышц глаза и

других органов. Действие пирензепина на желудочную секрецию обусловлено блокадой M_1 -холинорецепторов на уровне интрамуральных ганглиев и исключением, таким образом, стимулирующего влияния блуждающего нерва на желудочную секрецию. Поэтому пирензепин – препарат выбора при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперацидном гастрите.

6. Лекарственные средства, стимулирующие N-холинорецепторы (N-холиномиметики, никотиномиметические средства)

Механизм действия: возбуждение N-холинорецепторов каротидных клубочков → возбуждение центра дыхания.

Лобелин и цитизин – алкалоиды, а **цититон** – это 0,15%-ный раствор цитизина. Применяют внутривенно для стимуляции дыхания при асфиксии новорожденных и утоплении. Действие кратковременно, возможно повышение артериального давления. Входят в состав препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (табекс, лобексил).

7. Лекарственные средства, блокирующие N-холинорецепторы или связанные с ними ионные каналы (N-холиноблокаторы)

- **Ганглиоблокирующие средства** блокируют N-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового вещества надпочечников и каротидных клубочков, устраняя влияние симпатических и парасимпатических нервов.

Препараты длительного действия (**пирилен, безогексоний, пен-тамин**) применяют при заболеваниях периферических сосудов (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно), гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Пирилен применяется только внутрь, а последние два эффективны при отеке легких. Препараты для кратковременного применения (**гизгроний, арфонад**) используют для управляемой гипотензии при хирургических вмешательствах. Эти средства применяют только в условиях стационара. Типичным побочным эффектом при применении ганглиоблокаторов является ортостатический коллапс.

- **Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия)** по механизму действия делятся на следующие три группы:
 - Антидеполяризующие (недеполяризующие, конкурентные) препараты;
 - Деполяризующие препараты;

– Препараты смешанного типа действия.

Механизм действия антидеполяризующих препаратов заключается в блокаде N-холинорецепторов концевых пластинок скелетных мышц, что по принципу конкурентного антагонизма препятствует деполяризующему влиянию ацетилхолина → нарушение нервно-мышечной передачи → расслабление скелетной мускулатуры.

Механизм действия деполяризующих миорелаксантов, напротив, обусловлен возбуждением под действием препаратов N-холинорецепторов концевых пластинок скелетных мышц с последующей стойкой деполяризацией постсинаптической мембраны и расслаблением скелетных мышц. При этом вначале нервно-мышечная передача кратковременно облегчается, что сопровождается мышечными подергиваниями – фасцикуляциями. Через небольшой промежуток времени наступает миопаралитический эффект.

Миорелаксанты со смешанным механизмом действия сначала вызывают кратковременную деполяризацию концевой пластинки скелетной мышцы, которая сменяется недеполяризующим блоком.

Курареподобные лекарственные средства расслабляют мышцы в определенной последовательности. Вначале расслабляются мышцы лица и шеи, затем конечностей и туловища и, наконец, дыхательные мышцы. Паралич диафрагмы сопровождается остановкой дыхания. *Диапазон между дозами, в которых препараты парализуют наиболее чувствительные мышцы, и дозами, необходимыми для полной остановки дыхания, называется шириной миопаралитического действия.*

Оказание помощи при передозировке миорелаксантов антидеполяризующего и деполяризующего типа действия принципиально отличается (рис. 11). Для антидеполяризующих (конкурентных) средств как тивными антагонистами являются антихолинэстеразные препараты (см. *антихолинэстеразные средства*), введение которых восстанавливает нервно-мышечную передачу.

Напротив, при отравлении суксаметонием антихолинэстеразные средства противопоказаны, так как усугубляют действие этого деполяризующего миорелаксанта. Объясняется это особенностями химического строения суксаметония, который представляет собой две сцепленные молекулы ацетилхолина (рис. 12).

С одной стороны, благодаря химическому сходству с ацетилхолином, суксаметоний вызывает стойкую деполяризацию мышечного волокна, приводящую к его последующему расслаблению. С другой стороны, применение в этих условиях антихолинэстеразных средств

усугубляет деполяризацию скелетных мышц и пролонгирует миорелаксирующий эффект суксаметония (рис. 12).

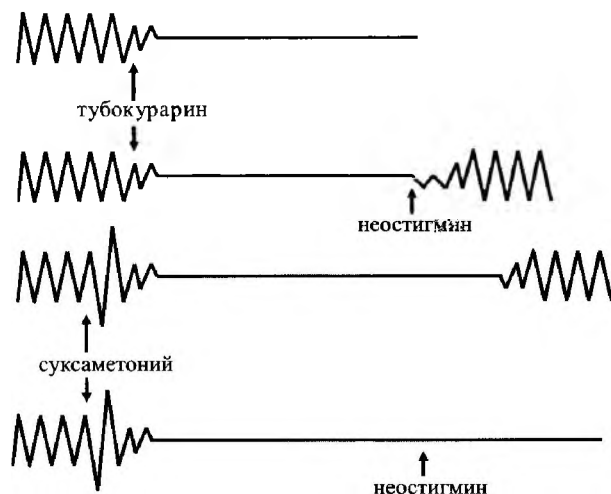


Рис. 11. Влияние антихолинэстеразного средства неостигмина на эффекты антидеполяризующего миорелаксанта тубокурарина и деполяризующего миорелаксанта суксаметония

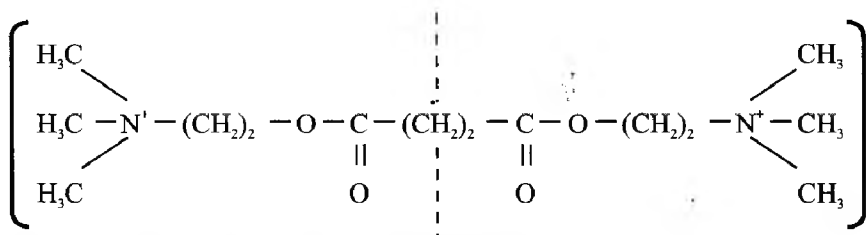


Рис. 12. Структурная формула суксаметония

Происходит это в результате накопления в синаптической щели еще большего количества ацетилхолина. Являясь аналогом ацетилхолина, суксаметоний в конце концов в течение 5-10 минут разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой, после чего спонтанно восстанавливаются нервно-мышечная передача и дыхание. Поэтому в большинстве случаев отравления суксаметонием для восстановления дыхания достаточно воспользоваться искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Следует учитывать, что у лиц с генетически обусловленной недостаточностью ацетилхолинэстеразы апноэ (остановка дыхания) может сохраняться до 6-8 часов. В этом случае отравление суксаме-

тением устраняется введением свежей цитратной крови, содержащей ацетилхолинэстеразу плазмы.

Курареподобные средства применяют в анестезиологии при проведении хирургических вмешательств. Препараты вводят обычно внутривенно. Ввиду некоторой ганглиоблокирующей активности, антидеполяризующие миорелаксаны могут снижать артериальное давление и провоцировать тахикардию. Применение суксаметония может сопровождаться мышечными болями и аритмиями сердца вследствие повышения концентрации ионов калия во внеклеточной жидкости.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Антихолинэстеразные средства (непрямые М-, N-холиномиметики)</i>		
Физостигмина салицилат (Physostigmini salicylas)	В глаз 1-2 капли 0,25-1% раствора; п/к 0,0005 (в виде 0,1% раствора)	Порошок
Галантамина гидробромид (Galanthamini hydrobromidum)	П/к 0,0025-0,005	Ампулы по 1 мл 0,1%, 0,25%, 0,5% и 1% растворов
Неостигмина метилсульфат (Neostigmini methylsulfas) (Прозерин)	Внутрь 0,01; п/к 0,0005; в глаз 1-2 капли 0,5% раствора	Порошок; таблетки по 0,015; ампулы по 1 мл 0,05% раствора
Армин (Arminum)	В глаз 1-2 капли 0,005-0,01% раствора	Флаконы по 10 мл 0,005% и 0,01% растворов
<i>М-холиномиметики</i>		
Пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum)	В глаз 1-2 капли 1-2% раствора; 1-2% мазь	Порошок; флаконы по 5 и 10 мл 1% и 2% растворов; 1% и 2% глазная мазь; глазные пленки (содержат по 0,0027 препарата)

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Ацеклидин (Aceclidinum)	В глаз 1-2 капли 2-5% раствора; 3% и 5% мазь; п/к 0,002	Порошок; ампулы по 1 и 2 мл 0,2% раствора; 3% и 5% глазная мазь
<i>М-холиноблокаторы</i>		
Атропина сульфат (Atropini sulfas)	Внутрь, п/к, в/м и в/в 0,00025-0,0005; в глаз 1-2 капли 0,5-1% раствора; 1% мазь	Порошок; таблетки по 0,0005; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 0,1% раствора; 1% глазная мазь; глазные пленки (содержат по 0,0016 препарата)
Экстракт красавки сухой (Extractum Belladonnae siccum)	Внутрь, ректально 0,02-0,04	Порошок
Скополамина гидробромид (Scopolamini hydrobromidum)	Внутрь и п/к 0,00025; в глаз 1-2 капли 0,25% раствора	Порошок; ампулы по 1 мл 0,05% раствора
Платифиллина гидротартрат (Platyphyllini hydrotartaras)	Внутрь 0,003-0,005; п/к 0,002-0,004; в глаз 1-2 капли 1-2% раствора	Порошок; таблетки по 0,005; ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Тропикамид (Tropicamidum)	В глаз 1-2 капли 0,5-1% раствора	Флаконы по 5 и 10 мл 0,5% и 1% растворов
Метацин (Methacinum)	Внутрь 0,002-0,004; п/к, в/м, в/в 0,0005-0,001	Таблетки по 0,002; ампулы по 1 мл 0,1% раствора
<i>N-холиномиметики</i>		
Цититон (Cytitonum)	В/в и в/м 0,5-1 мл	Ампулы по 1 мл
<i>Ганглиоблокаторы</i>		
Пентамин (Pentaminum)	В/м 0,05-0,1; в/в 0,01-0,025 (медленно)	Ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора
Гигроний (Hygronium)	В/в кап 0,04-0,08	Флаконы и ампулы, содержащие по 0,1 препарата (растворяют перед применением)

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Миорелаксанты</i>		
Тубокурарина хлорид (Tubocurarii chloridum)	В/в 0,0004-0,0005 г/кг	Ампулы по 1,5 мл 1% раствора
Суксаметоний (Suxamethonium) (Дитилин)	В/в 0,0015-0,002 г/кг	Порошок; ампулы по 5 и 10 мл 2% раствора

Лекция № 4

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Первые нейроны симпатических нервов расположены в основном в боковых рогах грудного и поясничного отделов (C_8 , $Th_1 - L_3$) спинного мозга (см. тема «Холинергические лекарственные средства»). Отростки этих нейронов заканчиваются в ганглиях, которые находятся вне органов. Аксоны постганглионарных (вторых) нейронов разветвляются в виде тонкой сети волокон, осуществляя контакт с несколькими клетками. Таким образом, при возбуждении симпатического нерва активируются многие клетки органа, несмотря на то, что действие высвобожденного медиатора ограничивается синапсом.

Образование норадреналина осуществляется из аминокислоты тирозина в результате последовательного биосинтеза (рис. 1). При этом L-ДОФА и дофамин синтезируются в цитоплазме нейронов, а норадреналин – в везикулах (пузырьках) варикозных утолщений (рис. 1 - 1). В надпочечниках большая часть норадреналина превращается в адреналин.

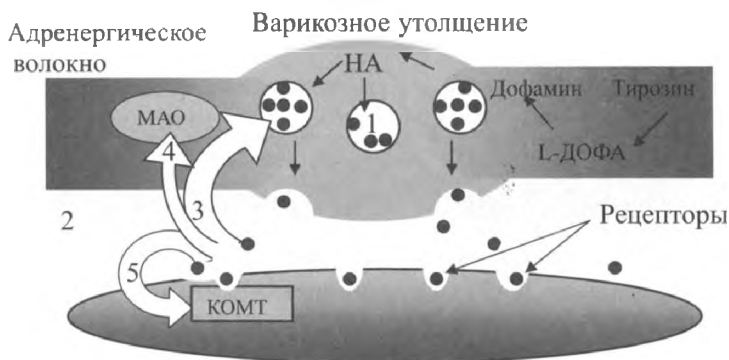


Рис. 1. Строение адренергического синапса

Примечание: НА – норадреналин, MAO – моноаминоксидаза, КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

Норадреналин накапливается в везикулах, расположенных в варикозных утолщениях, и при возбуждении адренергического нерва высвобождается в синаптическую щель (на рис. 1 - 2). Большая часть свободного норадреналина подвергается обратному нейрональному транспорту и возвращается в везикулы (на рис. 1 - 3). Катаболизм свободного норадреналина в адренергических окончаниях регулируется

ферментом *моноаминоксидазой* (МАО) в митохондриях и в мембранах везикул (рис. 1 - 4). Под влиянием МАО происходит окислительное деаминарование норадреналина. Небольшие количества медиатора подвергаются экстранейрональному захвату эффекторными клетками (на рис. 1 - 5). При экстранейрональном захвате норадреналин быстро метаболизируется при участии *катехол-О-метилтрансферазы* (КОМТ). Под влиянием этого фермента происходит О-метилирование медиатора (рис. 1 - 6) и потеря его активности.

Биологический эффект норадреналина и адреналина обусловлен возбуждением адренорецепторов. Однако, если норадреналин, действуя только на иннервируемые рецепторы, реализует нейротропные эффекты, то циркулирующий в крови адреналин возбуждает внесинаптические адренорецепторы, осуществляя гуморальные влияния (рис. 2).

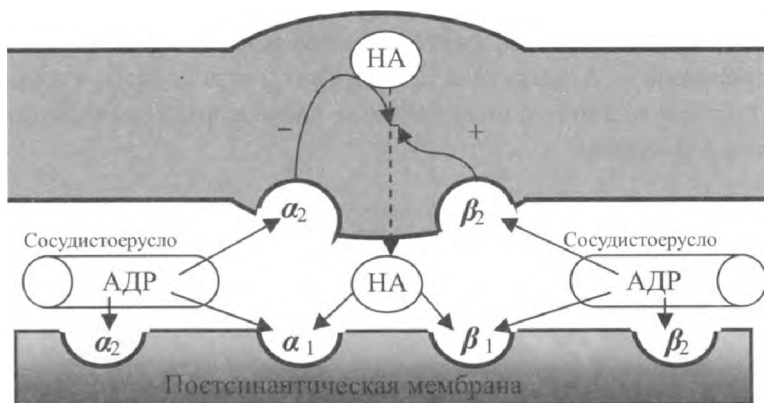


Рис. 2. Основная направленность действия норадреналина (НА) и адреналина (АДР) на пресинаптические (α_2 , β_2), постсинаптические и внесинаптические (α_1 , β_1 , α_2 , β_2) адренорецепторы

Примечание: (+) – стимулирующее действие, (-) – угнетающее действие.

Для адренорецепторов характерна разная чувствительность к химическим соединениям, и потому их делят на α (α_1 , α_2) и β (β_1 , β_2 , β_3) (табл. 1). Как правило, при стимуляции α -адренорецепторов обычно наблюдается усиление функции эффекторного органа, а при возбуждении β -адренорецепторов – снижение. Таким образом, эффект раздражения симпатических нервов зависит от количественного соотношения в тканях α - и β -адренорецепторов.

Отдельно остановимся на роли пресинаптических α_2 - и β_2 -адренорецепторов в регуляции высвобождения норадреналина из

везикул (рис. 2). Физиологическая роль пресинаптических α_2 -адренорецепторов заключается в их участии в системе *обратной отрицательной связи*. Стимуляция этих рецепторов норадреналином (или другими средствами, обладающими α -адреномиметической активностью) снижает выход медиатора из везикул, а блокада, напротив, увеличивает выделение норадреналина.

В отличие от α_2 -адренорецепторов, пресинаптические β_2 -адренорецепторы осуществляют *положительную обратную связь*: при их возбуждении усиливается выделение норадреналина, тогда как блокада приводит к снижению выхода медиатора.

Таблица 1

Типы адренорецепторов, их локализация и эффекты, возникающие при их стимуляции

Тип рецептора	Локализация рецептора	Эффект при возбуждении рецептора
α_1	– Сосуды кожи, почек, кишечника, коронарные и др. – Селезенка – Радиальная мышца радужки	– Спазм – Сокращение – Сокращение
α_2	– Пресинаптические симпатические – ЦНС	– Снижение высвобождения норадреналина – Угнетение сосудодвигательного центра (СДЦ)
β_1	– Миокард – Синусовый узел – Атриовентрикулярный узел – Печень – Скелетные мышцы	– Усиление силы сердечных сокращений – Повышение возбудимости – Повышение проводимости } Стимуляция гликогенолиза¹

¹ Гликогенолиз (англ. Glycogen – гликоген, lysis – распад) – биохимическая реакция, протекающая главным образом в печени и мышцах, во время которой гликоген расщепляется до глюкозы и глюкозо-6-фосфата.

Тип рецептора	Локализация рецептора	Эффект при возбуждении рецептора
β_2	– Артериолы скелетных мышц, печени, коронарные сосуды и др. – Бронхи – Матка – Жировая ткань – Пресинаптические адренергические	– Расслабление – Снижение тонуса – Снижение сокращений – Усиление липолиза – Увеличение выхода норадреналина
β_1 и β_2	Юктагломерулярный аппарат почек (ЮГА)	Повышение высвобождения ренина
β_3	– Жировая ткань (адипоциты)	– Усиление липолиза

Учитывая, что сродство адренергических препаратов к α - и β -адренорецепторам не одинаково, принято выделять препараты *неселективного* (неизбирательного) и *селективного* (избирательного) типа действия. Напомним, что неселективное действие – это активность лекарственного средства в отношении *всех подтипов рецепторов*, а если препарат взаимодействует *только с определенным подтипом рецепторов*, говорят о его селективной (избирательной) активности.

Основные направления фармакологического воздействия на адренергическую передачу нервного импульса заключаются в: 1) изменении процесса высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний и 2) взаимодействии препарата с постсинаптическими адренорецепторами. Препараты, стимулирующие адренорецепторы, называют *адреномиметиками*, а угнетающие – *адреноблокаторами* (*адренолитиками*).

Вместе с тем, несмотря на различия в фармакодинамике, по направленности действия все **адренотропные препараты** можно объединить в две большие группы.

Классификация адренергических средств

1. Средства, стимулирующие симпатическую нервную систему (адреномиметики)

1.1. Средства, стимулирующие α - и β -адренорецепторы:

- эпинефрин (адреналина гидрохлорид) (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3);

- норэпинефрин (норадреналина гидротартрат) ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$).

1.2. Средства, стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы:

- фенилэфрина гидрохлорид (мезатон) (α_1);
- мидодрин (гуфрон, альфамид) (α_1);
- нафазолин (нафтизин) (α_2);
- ксилометазолин (галазолин) (α_2).

1.3. Средства, стимулирующие преимущественно β -адренорецепторы:

- изопреналин (изадрин) (β_1, β_2);
- сальбутамол (вентолин, астматол) (β_2);
- фенотерол (партусистен) (β_2);
- тербуталин (бриканил) (β_2);
- добутамин (добутрекс, инотрекс) (β_1).

1.4. Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики):

- эфедрина гидрохлорид.

2. Средства, снижающие активность симпатической нервной системы

2.1. Адреноблокаторы (адренолитики)

2.1.1. Средства, блокирующие α -адренорецепторы:

- фентоламин (α_1, α_2) (регитин);
- тропafen (α_1, α_2) (троподифен);
- дигидроэрготоксин (α_1, α_2) (редергин, эрголоид мезилат и др.);
- празозин (α_1) (минипресс, пратсиол и др.);
- доксазозин (α_1), тамсулозин (α_1) (омник);
- теразозин (α_1).

2.1.2. Средства, блокирующие β -адренорецепторы:

- пропранолол (анаприлин) (β_1, β_2);
- окспренолол (β_1, β_2) (коретал, тразикор и др.);
- метопролол (β_1);
- талинолол (β_1) (корданум);
- атенолол (β_1) (ормидол).

2.2. Симпатолитики

- гуанетидин (октадин);
- резерпин;
- орнид (бретилий).

Фармакологическая характеристика адренергических средств

1.1. Средства, стимулирующие α - и β -адренорецепторы (α - и β -адреномиметики)

Механизм действия: стимулируют α - и β -адренорецепторы, обеспечивая развитие эффектов, приведенных в таблице 1.

Фармакологические характеристики адреномиметиков во многом зависят от особенностей их химического строения (рис. 3).

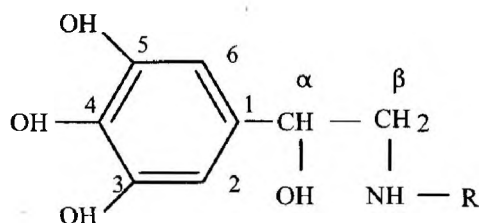


Рис. 3. Химическая структура адреномиметиков

Прежде всего отметим, что прямой адреномиметический эффект возможен благодаря *фенилэтиламиногруппе* в структуре этих лекарственных средств. Для проявления сродства к адренорецепторам необходимы две *гидроксильные группы* в ароматическом кольце. При этом хорошо прослеживается следующая связь химического строения и спектра адреномиметической активности препаратов:

- Гидроксильная группа в боковой цепи (в α -положении, рис. 3) играет важную роль при связывании как с α -, так и с β -адренорецепторами.
- Высокое сродство к α -адренорецепторам обеспечивают гидроксильные группы в $3,4$ -положениях ароматического кольца.
- Сродство к β -адренорецепторам характерно для производных с гидроксильными группами в $3,5$ -положениях (орципреналин, фенотерол, тербуталин).
- Утяжеление радикала (на схеме – R) по азоту уменьшает сродство к α -адренорецепторам и обеспечивает более высокое сродство к β -адренорецепторам (например, изопреналин = изопропилнорадреналин, рис. 3).
- Прямое адреномиметическое действие отмечается при наличии двух атомов углерода (в α - и β -положении), а включение третьего атома углерода в β -положение алифатической цепочки (например, присоединение радикала – CH_3 к молекуле эфедрина обеспечивает симпатомиметический (непрямой) эффект.

- Отсутствие одного или обоих гидроксильных групп связано с повышением непрямой симпатомиметической активности (например, эфедрин).

Из последнего пункта также следует, что *сокращение числа гидроксильных групп* уменьшает сродство адреномиметика к рецепторам. Однако при этом *повышается устойчивость препаратов*, что позволяет назначать их *per os*. Эта же структурная особенность *повышает липофильность* адреномиметиков. Последнее обусловлено тем, что при физиологическом значении pH гидроксилы усиливают полярность молекулы за счет протонированного азота. Следовательно, чем меньше в молекуле гидроксильных групп, тем она менее ионизирована. В результате такие соединения хорошо всасываются при пероральном применении и проходят через все тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический.

Изменение положения гидроксильной группы в ароматическом кольце или ее замещение *защищает препарат от метилирования при действии КОМТ*. Ослабление *инактивирующего действия* MAO достигается присоединением алкильной группы к соседнему с азотом атому углерода.

Эпинефрин и **норэпинефрин** химически относятся к группе фенилалкиламинов (рис. 4). Две гидроксильные группы в ароматическом кольце обеспечивают высокий аффинитет к адренорецепторам как эпинефрину, так и норэпинефрину. Низкое сродство норэпинефрина к β -адренорецепторам обусловлено отсутствием радикала у азота, тогда как метильный радикал в этом положении у эпинефрина объясняет его равнозначный α - и β -адреномиметический эффект. И, наконец, хорошо известно, что оба препарата назначаются только инъекционно и разрушаются при применении внутрь. При этом действуют эпинефрин и норэпинефрин кратковременно, так как в организме происходит их метаболизм при участии КОМТ и MAO. Приведенные особенности фармакокинетики препаратов в основном связаны с двумя гидроксилами в ароматическом кольце.

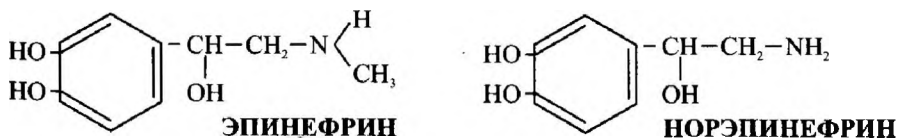


Рис. 4. Структурные формулы эпинефрина и норэпинефрина

Одним из важных эффектом **эпинефрина** является его действие на уровень артериального давления (рис. 5). При этом уровень АД зависит от следующих моментов:

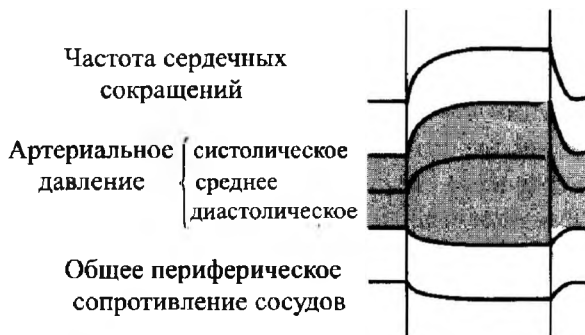


Рис. 5. Влияние эпинефрина на артериальное давление

- стимуляция β_1 - **адренорецепторов сердца** $\rightarrow$ увеличение силы и частоты сердечных сокращений $\rightarrow$ повышение ударного и минутного объема сердца $\rightarrow$ *увеличение систолического артериального давления;*
- стимуляция β_2 - **адренорецепторов артериол** $\rightarrow$ расширение сосудов $\rightarrow$ уменьшение общего периферического сопротивления (ОПС) $\rightarrow$ *снижение диастолического давления;*
- стимуляция α - **адренорецепторов сосудов** $\rightarrow$ сужение сосудов $\rightarrow$ повышение общего периферического сопротивления.

В результате одновременной стимуляции α - и β_2 -адренорецепторов сосудов различной локализации эпинефрину свойственно дозозависимое изменение общего периферического сопротивления, которое может понизиться, повыситься или не измениться. Чаще всего отмечается снижение ОПС. Несмотря на это, среднее артериальное давление увеличивается вследствие преобладающего роста систолического давления. Благодаря выраженному прессорному действию эпинефрин применяют при *шоке и острой гипотонии* различного генеза (за исключением ситуаций, обусловленных выраженной кровопотерей). Особо отметим, что высокая эффективность эпинефрина при *анафилактическом шоке* и некоторых других аллергических реакциях немедленного типа обеспечивается не только повышением артериального давления, но и устранением бронхоспазма и антиаллергической активностью.

В свою очередь, прессорная реакция может вызвать кратковременную *рефлекторную брадикардию*, имеющую следующий механизм:

- повышение артериального давления → увеличение пульсового давления и усиление механического растяжения стенок крупных кровеносных сосудов → возбуждение баро- и механорецепторов синокаротидного синуса и дуги аорты → возбуждение центров блуждающих нервов в продолговатом мозге → активация парасимпатической иннервации сердца → снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия).

Учитывая, что эфферентной дугой рефлекса является блуждающий нерв, выраженную брадикардию можно устранить введением М-холиноблокаторов, например, атропина (см. тема «*Холинергические лекарственные средства*»).

Стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, эпинефрин увеличивает скорость проведения импульсов в синусно-предсердном и предсердно-желудочковом узлах, что используют для устранения *атриовентрикулярного блока*. Вместе с тем, β_1 -адреномиметическое действие эпинефрина нежелательно при ишемической болезни сердца, так как возникающее увеличение потребности миокарда в кислороде может спровоцировать приступ стенокардии.

Здесь необходимо напомнить, что в регуляции функции сердца принимают участие как симпатическая, так и парасимпатическая иннервация, а конечная частота сердечных сокращений зависит от преобладающего влияния одного из вышеуказанного отделов вегетативной нервной системы (рис. 6). Поэтому свойственная эпинефрину одновременная стимуляция симпатического (прямое действие на β_1 -адренорецепторы сердца) и парасимпатического (рефлекторное возбуждение с баро- и механорецепторов сосудов) отделов вегетативной нервной системы, нарушает нервную регуляцию функций сердца и способствует развитию аритмий (*аритмогенное действие*). Аритмии наиболее выражены при введении эпинефрина с препаратами, сенситизирующими к нему миокард (например, средство для наркоза галотан). Риск развития аритмий увеличивается и при внутривенном введении препарата.

Определенный практический интерес представляет *гликогенолитическое и липолитическое действие* эпинефрина, механизм которого выглядит следующим образом: возбуждение β_1 -адренорецепторов клеток скелетных мышц, печени (гепатоцитов) и β_3 -адренорецепторов клеток жировой ткани (адипоцитов) приводит к активации мембранного фермента *аденилатциклазы* и накоплению вторичного внутриклеточного посредника *цАМФ*, который активирует протеинкиназы и фосфорилирует белки (рис. 7). В результате этого стимулируются

внутриклеточные ферменты (фосфорилаза и липаза), что сопровождается активацией гликогенолиза и липолиза соответственно. Гликогенолитическое действие эпинефрина нашло свое применение в лечении *гипогликемической комы*, вызванной передозировкой противодиабетических препаратов.

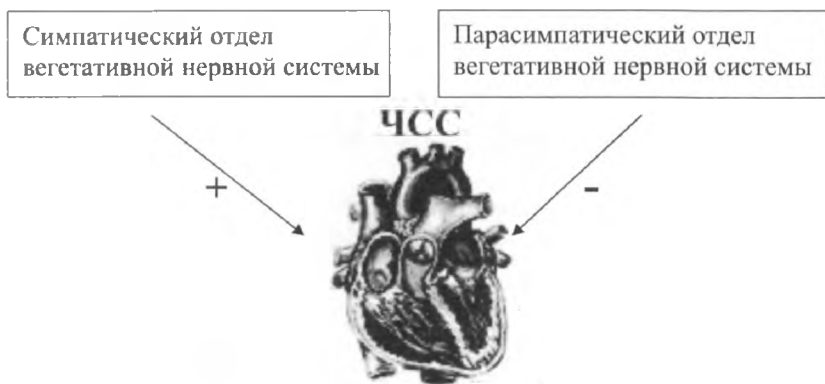


Рис. 6. Влияние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на частоту сердечных сокращений (ЧСС)

Примечание: «+» – повышение ЧСС (тахикардия), «-» – снижение ЧСС (брадикардия).

Еще одно показание к назначению эпинефрина – купирование приступов бронхиальной астмы: стимулируя β_2 -адренорецепторы бронхов, эпинефрин расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм.

И, наконец, эпинефрин нашел применение в офтальмологии в качестве мидриатического средства (расширение зрачка). Механизм мидриатического действия эпинефрина отличается от такового у М-холиноблокаторов и обусловлен стимуляцией α -адренорецепторов радиальной мышцы радужной оболочки глаза (*m. dilatator pupillae*), что приводит к ее сокращению и расширению зрачка (*мидриаз*). Инстилляция эпинефрина в глаз сопровождается снижением внутриглазного давления, так как вследствие сужения сосудов цилиарного тела, обеспечивающих образование внутриглазной жидкости, преобладает снижение ее продукции.

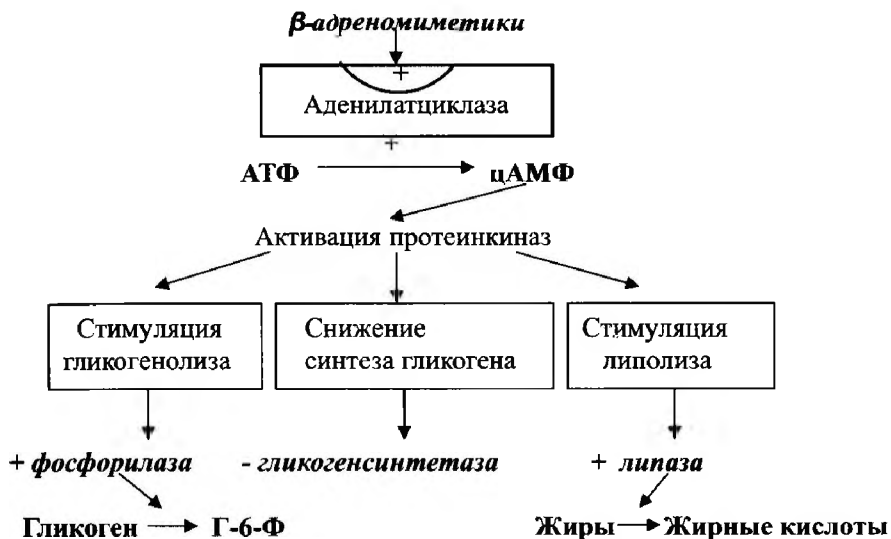


Рис. 7. Механизм влияния адреномиметиков на гликогенолиз и липолиз

Напомним, что М-холиноблокаторы, нарушая отток внутриглазной жидкости, повышают внутриглазное давление. Еще одно отличие эпинефрина от М-холиноблокаторов – отсутствие влияния на аккомодацию глаза. Перечисленные эффекты делают эпинефрин препаратом выбора при диагностических и лечебных процедурах у лиц с *открытоугольной формой глаукомы*¹.

Основные эффекты *норэпинефрина* обусловлены его прямым стимулирующим действием на α - и β_1 -адренорецепторы. Незначительная β_2 -миметическая активность норэпинефрина – его главное отличие от эпинефрина. Следовательно, эффекты этих препаратов не идентичны.

Пожалуй, наиболее ярким примером этого утверждения может служить так называемое «*извращенное действие*» на артериальное давление на фоне α -адреноблокаторов, свойственное эпинефрину (рис. 8).

Последнее проявляется в том, что при предварительном применении α -адреноблокаторов эпинефрин не повышает артериальное давление, а снижает его. Это связано с тем, что на фоне ингиби-

1 Открытоугольная глаукома обусловлена повышенной продукцией внутриглазной жидкости при сниженном или сохраненном ее оттоке. Закрытоугольная – результат нарушения оттока внутриглазной жидкости (иногда с увеличением продукции).

рования α -адренорецепторов проявляется стимулирующее действие эпинефрина на β_2 -адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением и снижением общего периферического сопротивления, а значит, и снижением артериального давления. Для норэпинефрина подобный эффект не характерен, поскольку стимулирующее действие на β_2 -адренорецепторы сосудов у него отсутствует.

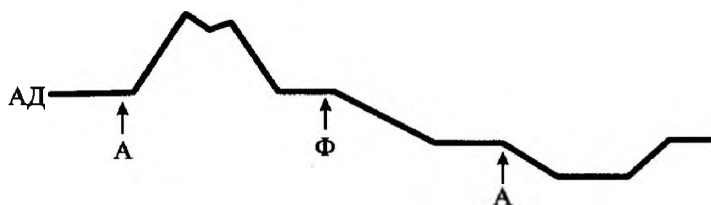


Рис. 8. «Извращенное» действие эпинефрина на фоне фентоламина на уровень артериального давления.

Примечание: АД – артериальное давление; А – адреналин (эпинефрин); Ф – фентоламин.

Что касается влияния препаратов на функцию сердца, то хорошо известно, что эпинефрин обладает аритмогенным действием, а для норэпинефрина наиболее типична рефлекторная брадикардия. Кроме того, в результате слабой β_2 -адреномиметической активности норэпинефрин уступает эпинефрину по влиянию на гладкомышечные органы и обмен веществ. И, наконец, если подкожное введение эпинефрина широко применяется, то для норэпинефрина этот путь введения недопустим, так как возможен некроз ткани вследствие выраженного спазма сосудов на месте инъекции. Последнее является результатом стимуляции норэпинефрином α -адренорецепторов артериол при отсутствии у него β_2 -адреномиметического действия в отношении периферических сосудов.

Естественно, имеющиеся отличия в действии эпинефрина и норэпинефрина нашли свое отражение в показаниях к их применению. Основное показание к применению **норэпинефрина** – **резкое падение артериального давления**. Однако следует помнить, что при кардиогенном и геморрагическом шоке, обусловленном острой кровопотерей, норэпинефрин применять не рекомендуют, так как вызываемый им спазм артериол еще больше ухудшит кровоснабжение тканей.

1.2. Средства, стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы (α -адреномиметики)

В отличие от адреналина и норадреналина **фенилэфрин** не является катехоламином и содержит только одну гидроксильную группу в ароматическом кольце. Практически не инактивируется КОМТ и оказывает более продолжительное действие. Фенилэфрин применяется парентерально и внутрь для *повышения артериального давления*. Вызывает рефлекторную брадикардию. Препарат может назначаться интраназально *при ринитах* и в виде глазных капель *при открытоугольной форме глаукомы*.

Мидодрин является *пролекарством* – метаболизируется в организме с образованием активного метаболита дезглимидодрина, который избирательно стимулирует α_1 -адренорецепторы. По действию и показаниям аналогичен фенилэфрину, но, учитывая, что гидролиз мидодрина в организме происходит постепенно, его сосудосуживающее действие развивается медленнее и более равномерно, чем при применении норэпинефрина и фенилэфрина.

Эффективность **нафазолина** и **ксилометазолина** *при ринитах* обусловлена стимуляцией α_2 -адренорецепторов с последующим сужением сосудов носовой полости и ослаблением кровообращения в слизистой полости носа. При этом интерстициальная жидкость, вызывающая отек, оттекает по венам, давление в капиллярах снижается и уменьшается секреция слизистой.

Следует отметить, что постоянное интраназальное применение α -адреномиметиков приводит к снижению их эффекта (развивается *привыкание*), так как возникает следующий порочный круг:



¹ Реактивная гиперемия (hyperemia; греч. hyper- + haima кровь) – увеличение кровенаполнения в каком-либо участке периферической сосудистой системы вследствие усиления притока крови в капиллярное русло или ослабления оттока крови по венам.

В основе реактивной гиперемии лежит нарушение метаболической и миогенной ауторегуляции¹ сосудистого тонуса (Рис. 9).



Рис. 9. Патогенез реактивной гиперемии

Изменения *метаболической ауторегуляции* возникают вследствие *локальной циркуляторной гипоксии*², обусловленной стойким сужением кровеносных сосудов и снижением окисгенации тканей. В свою очередь недостаточное поступление кислорода к клеткам приводит к следующим метаболическим изменениям:

- Усиление метаболизма АТФ → накопление сосудорасширяющих продуктов распада АТФ (АДФ, АМФ, аденозин);
- Повышение концентрации CO_2 → артериальная вазодилатация;
- Накопление недоокисленных продуктов метаболизма → появления значительного количества низкомолекулярных соеди-

¹ Ауторегуляция – локальный контроль распределения крови (посредством расширения сосудов) в ответ на изменяющиеся потребности ткани

² Гипоксия (*hypoxia*; греч. *hypo-* + лат. *oxy[genit]* кислород) – кислородная недостаточность. Циркуляторная гипоксия возникает при недостаточном кровоснабжении тканей вследствие снижения объемного кровотока, сужения сосудов и т.д.

нений → увеличение осмотического давления → выход жидкости в межклеточное пространство → отек интерстиция;

- Активация свободнорадикального окисления → повреждение мембранных структур;
- Накопление фосфорной, молочной и угольной кислоты → ацидоз → нарушение проницаемости мембран.

Возникающая вследствие описанных метаболических нарушений реактивная гиперемия усугубляется выходом в ткани таких сосудорасширяющих агентов как брадикинин, простагландины, гистамин, серотонин и др.

Кроме того, капиллярное гидростатическое давление и транскapиллярный обмен жидкости зависит от миогенных реакций сосудов. При частом интраназальном применении α -адреномиметиков запускается следующий механизм аутогенной миорегуляции:

Стойкое сужение артериол → снижение скорости кровотока. → снижение внутрикапиллярного трансмурального давления → снижение сосудистого тонуса → расширение капилляров (феномен Остроумова-Бейлисса).

Таким образом, возникающая вследствие нарушений метаболической и миогенной ауторегуляций реактивная гиперемия вызывает затруднение дыхания и замыкает порочный круг: пациент вынужден вновь применять капли, усугубляя нарушения кровообращения в слизистой полости носа. В свою очередь, длительный недостаток кислорода может привести к необратимому повреждению слизистой.

1.3. Средства, стимулирующие преимущественно β -адренорецепторы (β -адреномиметики)

Изопrenalин неизбирательно стимулирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. По химической структуре является N-изопропилнорадrenalином (рис. 10).

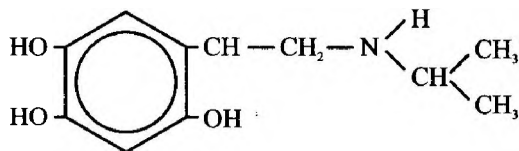


Рис. 10. Структурная формула изопrenalина (изадрина)

Утяжеление радикала по атому азота изопропильной группировкой обеспечивает препарату высокую избирательность действия в отношении β -адренорецепторов. Как отмечалось ранее, два гидроксиль-

в ароматическом кольце с одной стороны позволяют изопреналину прямо взаимодействовать с адренорецепторами, а с другой – объясняют низкую устойчивость препарата при пероральном его применении.

Изопреналин применяют при *бронхоспазмах*, так как, стимулируя β_2 -адренорецепторы гладких мышц, препарат эффективно снижает тонус бронхов. При ингаляции изопреналин вызывает быстрый бронхолитический эффект, сохраняющийся до 1 часа. Другое показание к назначению препарата - *атриовентрикулярный блок*. Его эффективность в данном случае связана с возбуждением β_1 -адренорецепторов сердца и последующим улучшением предсердно-желудочковой проводимости, повышением автоматизма атриовентрикулярного узла. Увеличивая силу и частоту сердечных сокращений, изопреналин повышает систолическое артериальное давление. Вместе с тем, препарат возбуждает β_2 -адренорецепторы сосудов, что приводит к снижению диастолического давления. Среднее артериальное давление также снижается. ЦНС изопреналин стимулирует. На обмен веществ действует аналогично эпинефрину, но гипергликемия выражена меньше. Применение изопреналина может вызвать тахикардию, сердечные аритмии, тремор и головную боль.

Сальбутамол, фенотерол и тербуталин стимулируют только β_2 -адренорецепторы гладких мышц, вследствие чего эти препараты наиболее широко используют в лечении *бронхиальной астмы*. Характерные для изопреналина побочные эффекты возникают редко, так как указанные лекарственные средства практически не стимулируют β_1 -адренорецепторы миокарда.

В связи с расслабляющим влиянием на мускулатуру матки, обусловленным стимуляцией β_2 -адренорецепторов миометрия, *фенотерол* нашел применение в качестве токолитического¹ средства в акушерской практике.

Добутамин применяют в качестве кардиотонического средства при острой сердечной недостаточности.

1.4. Адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)

Адреномиметики непрямого действия повышают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, имитируя эф-

1 Токолитические средства (др.-греч. *тоκος* — роды + *λυτικός* – растворяющий) – лекарственные средства, используемые для предотвращения преждевременных родов. Действие токолитиков заключается в расслаблении гладкой мускулатуры, что препятствует сокращению матки.

фекты адреналина (рис. 11). Оба названия фармакологической группы в полной мере отражают особенности их действия. Так, два корня в слове **симпатомиметики** (*mimes*, греч. – подражающий, повторяющий, *sympathes*, греч. – чувствительный, восприимчивый к влиянию) означает «повторение эффекта» симпатической нервной системы. В то же время, **симпатомиметики** непосредственно с **адренорецепторами** не взаимодействуют, а их основной эффект заключается в накоплении эндогенных катехоламинов (адреналин, норадреналин), которые, в свою очередь, **прямо возбуждают** α - и β -адренорецепторы (на рис. 11 - 5).

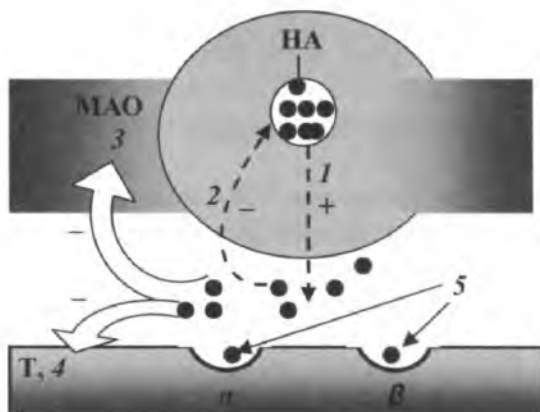


Рис. 11 . Механизм действия симпатомиметиков

Таким образом, усиление симпатической иннервации в данном случае достигается *опосредованной через адреналин стимуляцией α - и β -адренорецепторов*. Отсюда второе название группы – **адреномиметики непрямого действия**. Ясно, что принципиальное отличие **адреномиметиков** и **симпатомиметиков** заключается в том, что первые «работают сами», а вторые выполняют задачу «чужими руками», т. е. при помощи катехоламинов.

В свою очередь, накопление катехоламинов под действием симпатомиметиков происходит за счет следующих механизмов:

1. симпатомиметики увеличивают высвобождение норадреналина из везикул (на рис. 11 - 1);
2. угнетают обратный нейрональный захват адреналина и норадреналина (на рис. 11 - 2);
3. блокируют КОМТ и MAO → предотвращают распад катехоламинов (на рис. 11 - 3, 4).

В совокупности перечисленные эффекты повышают концентрацию в синаптической щели катехоламинов. Последнее сопровождается значительным усилением действия эндогенного адреналина и норадреналина и выраженной стимуляцией постсинаптических α - и β -адренорецепторов, что и приводит к активации симпатической иннервации.

Эфедрин – алкалоид растения вида *Ephedra*. По химической структуре близок к адреналину, но в отличие от него не является катехоламином и не содержит гидроксилы в ароматическом кольце (рис. 12).

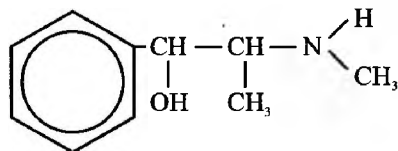


Рис. 12. Структурная формула эфедрина

Последнее, с одной стороны, объясняет высокую устойчивость препарата и его продолжительный эффект, а с другой – обеспечивает эфедрину не прямое адреномиметическое действие.

По фармакологическим эффектам эфедрин близок к адреналину, но значительно уступает ему по активности. Действие продолжительное, но развивается постепенно. Являясь непрямым адреномиметиком, эфедрин утрачивает свою активность при истощении запасов катехоламинов в окончаниях адренергических волокон. Прогрессирующее снижение запасов норадреналина в варикозных утолщениях – причина *тахифилаксии*, возникающей при повторном введении эфедрина.

Эфедрин достаточно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и проявляет заметное возбуждающее действие на ЦНС. В этом отношении он превосходит адреналин и может вызывать *эйфорию*¹. Стимулирующее влияние эфедрина на ЦНС иногда используется при *нарколепсии*², отравлении снотворными и наркотиками, при энурезе.

¹ Эйфория (греч. *eu* хорошо + *phero* переносить) – повышенное настроение в сочетании с беспечностью и недостаточной критической оценкой реальной обстановки и своего состояния.

² Нарколепсия (греч. *narke* оцепенение + *lepis* приступ) – заболевание, характеризующееся дневными приступами неодолимой сонливости, полной или частичной утратой мышечного тонуса, нарушениями ночного сна и изменениями личности.

Резорбтивно эфедрин применяют чаще всего в качестве *бронхо-литика*, иногда – при *атриовентрикулярном блоке* и для повышения артериального давления *при хронической гипотонии*. Препарат может применяться в *офтальмологии* для расширения зрачка и интраназально *при ринитах*.

При передозировке эфедрина возникает нервное возбуждение, бессонница, расстройство кровообращения, дрожание конечностей, задержка мочеиспускания, потеря аппетита, рвота, усиленное потоотделение, сыпь.

2.1.1. Средства, блокирующие α -адренорецепторы (α -адреноблокаторы)

Механизм действия: блокируют α -адренорецепторы, препятствуя действию на них норадреналина и адреналина. В результате снижается влияние симпатической нервной системы на функцию внутренних органов.

α -адреноблокаторы обладают различным сродством к α_1 - и α_2 -адренорецепторам. Так, к неизбирательным α -адреноблокаторам относятся фентоламин, тропафен и дигидроэрготоксин, а избирательное действие свойственно празозину, доксазозину, тамсулозину и теразозину. Следует учитывать, что для неизбирательных α -адреноблокаторов характерен *непродолжительный терапевтический эффект* и выраженная *тахикардия*. В основе названных недостатков лежит нарушение физиологической ауторегуляции выделения медиатора норадреналина (рис. 2). Блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов препятствует взаимодействию с ними норадреналина, что создает ложное впечатление об отсутствии медиатора в синаптической щели.

В результате по принципу отрицательной обратной связи усиливается выброс норадреналина из везикул. Увеличение концентрации медиатора в синаптической щели имеет следующие последствия:

- а) норадреналин вытесняет α -адреноблокаторы из связи с постсинаптическими α -адренорецепторами → прекращается их действие → *кратковременный эффект α -адреноблокаторов*;
- б) чрезмерная стимуляция норадреналином постсинаптических адренорецепторов различной локализации → возбуждение β_1 -адренорецепторов миокарда → *тахикардия*.

Наиболее важным эффектом α -адреноблокаторов является расширение сосудов, имеющих α -адренорецепторы. Поэтому применение этих средств оправданно при *нарушениях периферического крово-*

обращения (эндартериит, болезнь Рейно и др.), в том числе, *при шоке (геморрагическом и кардиогенном)*, при котором спазм артериол – довольно типичное явление. Специфическим показанием к назначению α -адреноблокаторов является *феохромоцитома* – гормонально активная опухоль мозгового слоя надпочечников, клиническая картина которой обусловлена избыточной секрецией адреналина. Эффективность α -адреноблокаторов при *гипертензивных кризах* – результат их α -адренолитического действия и последующего расширения сосудов брюшной полости, кожных покровов и ряда других, имеющих α -адренорецепторы. В результате значительно уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов и снижается диастолическое давление, что приводит к снижению среднего артериального давления. Таким образом, ввиду выраженного сосудорасширяющего эффекта применение *фентоламина, тропafenа и дигидроэрготоксина* оправданно при нарушениях периферического кровообращения, шоке, феохромоцитоме, иногда при гипертензивных кризах.

Однако указанные ранее недостатки неселективных α -адреноблокаторов ограничивают их применение. С этой точки зрения для практической медицины более интересны избирательные α_1 -адреноблокаторы. Так, *празозин* хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. *Теразозин* и *тамсулозин* назначают при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эти средства снижают тонус гладких мышц шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части мочеиспускательного канала, что облегчает мочеотделение.

2.1.2. Средства, блокирующие β -адренорецепторы (β -адреноблокаторы)

Механизм действия: блокируют β -адренорецепторы, препятствуя действию на них норадреналина и адреналина.

Пропранолол и *окспренолол* являются неселективными β -адреноблокаторами и эффективны при *стенокардии, гипертонической болезни и тахикармиях*. Однако, блокируя β_2 -адренорецепторы, могут спровоцировать бронхоспазм и лекарственную гипогликемию. При длительном применении этих средств возможна сердечная недостаточность.

Метопролол, талинолол и атенолол блокируют преимущественно β_1 -адренорецепторы сердца. Поэтому такие побочные эффекты как бронхоспазм и лекарственная гипогликемия для этих лекарственных средств нетипичны. Селективные β -адреноблокаторы

применяют по тем же показаниям, что и препараты неселективного типа действия: *стенокардия, гипертоническая болезнь и тахикардия*.

Средства, блокирующие α - и β -адренорецепторы:

- лабеталол;
- карведилол;
- проксодолол.

Механизм действия: блокируют α - и β -адренорецепторы.

Наиболее широко препараты применяются при артериальной гипертензии и стабильной стенокардии. *Проксодолол*, уменьшая продукцию водянистой влаги, облегчает ее отток и снижает внутриглазное давление. Поэтому показан при глаукоме. Не оказывает влияния на аккомодацию, рефракцию и величину зрачка. Относится к антиаритмикам II класса.

2.2. Симпатолитики

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне варикозных утолщений адренергических волокон, т. е. *действуют пресинаптически. На адренорецепторы не влияют*. Следует учитывать, что механизмы действия разных симпатолитиков неодинаковы.

Так, механизм действия резерпина выглядит следующим образом: угнетение транспорта катехоламинов через мембраны → *нарушение процесса депонирования норадреналина в везикулах* варикозных утолщений → норадреналин накапливается в цитоплазме нейрона → дезаминирование медиатора под действием МАО (резерпин не угнетает этот фермент) → постепенное *истощение норадреналина в везикулах* → снижение количества выделившегося в ответ на нервный импульс медиатора → уменьшение концентрации норадреналина в синаптической щели → снижение стимуляции постсинаптических адренорецепторов → уменьшение симпатических влияний на внутренние органы.

После отмены резерпина частичное восстановление запасов норадреналина в везикулах происходит в течение 6-8 дней, а полное – растягивается на 10-20 дней и более. Таким образом, действие резерпина развивается постепенно, а его эффекты сохраняются длительное время после отмены препарата. Кроме того, необходимо отметить, что *вследствие усиленного высвобождения норадреналина* в начальной фазе действия резерпина могут отмечаться кратковременные симпатомиметические эффекты (преходящее повышение артериального давления, тахикардия, гипергликемия) (рис. 13). Эти эффекты быстро сменяются симптомами подавления симпатической активности.



Рис. 13. Изменение артериального давления на фоне применения резерпина

Особенность механизма действия **гуанетидина** заключается в следующем: гуанетидин подвергается нейрональному захвату за счет тех же транспортных систем, что и норадреналин → *замещает в интранейрональных депо медиатор* → не попавший в везикулы норадреналин разрушается → истощение запасов медиатора → уменьшение количества норадреналина в синаптической щели → снижение реакции эффектора.

В отличие от резерпина, начальный прием гуанетидина не сопровождается симпатомиметическими эффектами, так как, воздействуя на пресинаптическую мембрану, препарат *блокирует высвобождение норадреналина*.

Своеобразие механизма действия имеет **орнид**, который блокирует пресинаптическую мембрану с последующим нарушением высвобождения и обратного нейронального захвата норадреналина. При непродолжительном применении орнида содержание медиатора в везикулах может не изменяться, а при длительном применении снижается. Первоначальное симпатомиметическое действие орниду не свойственно, так как препарат нарушает выход норадреналина в синаптическую щель.

Гипотензивное действие у орнида выражено в умеренной степени и применяют его в основном в качестве *антиаритмического средства*. Орнид увеличивает рефрактерный период и особенно эффективен при аритмиях желудочкового происхождения.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Адреномиметики</i>		
Эпинефрин (Epinephrinum) (Адреналина гидрохлорид)	П/к и в/м 0,003-0,0075; в глаз 1-2 капли 1-2% раствора	Ампулы по 1 мл 0,1% раствора; флаконы по 10 мл 0,1% раствора (для наружного применения)
Норэпинефрин (Norepinephrinum) (Норадреналина гидрохлорид)	В/в кап 2-4 мл 0,2% раствора в 1 л 5% раствора	Ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Фенилэфрина гидрохлорид (Phenylephrini hydrochloridum) (Мезатон)	Внутрь 0,01-0,025; п/к и в/м 0,003-0,005; в/в 0,001- 0,003; в нос 2-3 капли 0,25-0,5% раствора; в глаз 1-2 капли 1-2% раствора	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Нафазолин (Naphazolinum) (Нафтизин)	В нос 2-3 капли 0,05-0,1% раствора	Флаконы по 10 мл 0,05% и 0,1% растворов
Изопреналин (Isoprenalinum) (Изадрин)	Ингаляционно 0,1-0,2 мл 0,5-1% раствора; под язык 0,005	Порошок; флаконы по 25 и 100 мл 0,5% и 1% растворов; таблетки по 0,005
Сальбутамол (Salbutamololum)	Внутрь 0,002; ингаляционно 0,0001	Таблетки по 0,002; аэрозоль для ингаляции (1 ингаляция-0,0001); флаконы с 0,5% раствором
<i>Симпатомиметики</i>		
Эфедрина гидрохлорид (Ephedrini hydrochloridum)	Внутрь, п/к, в/м, в/в 0,025; в нос 2-3 капли 2-3% раствора	Порошок; таблетки по 0,025; ампулы по 1 мл 5% раствора; флаконы по 10 мл 2% и 3% растворов
<i>Адреноблокаторы</i>		
Фентоламина гидрохлорид (Phentolamini hydrochloridum)	Внутрь 0,05	Порошок; таблетки по 0,025

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Тропафен (Troparphenum)	П/к, в/м 0,01-0,02; в/в 0,01	Порошок; ампулы, содержащие 0,02 препарата (растворяют перед применением)
Дигидроэрготоксина метансульфонат (Dihydroergotoxini methansulfonas)	Внутрь 5-40 капель 0,1% раствора	Флаконы по 10 мл 0,1% раствора
Празозин (Prazosinum)	Внутрь 0,0005-0,002	Таблетки по 0,001, 0,002 и 0,005
Пропранолол (Propranololum) (Анаприлин)	Внутрь 0,01-0,04; в/в 0,001	Таблетки по 0,01 и 0,04; ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора
Метопролол (Metoprololum)	Внутрь 0,05-0,1	Таблетки по 0,05 и 0,1
Талинолол (Talinololum)	Внутрь 0,05-0,1	Драже по 0,05
Атенолол (Atenololum)	Внутрь 0,05-0,1	Таблетки по 0,1
Лабеталол (Labetalolum)	Внутрь 0,1; в/в 0,02	Таблетки по 0,1 и 0,2; ампулы по 5 мл 1% раствора
<i>Симпатолитики</i>		
Гуанетидин (Guanethidinum) (Октадин)	Внутрь 0,025-0,05	Порошок; таблетки по 0,025
Резерпин (Reserpinum)	Внутрь 0,00005-0,0001	Порошок; таблетки по 0,0001 и 0,00025

Лекция № 5

СЕДАТИВНЫЕ, СНОТВОРНЫЕ, И АНТИПАРКИНСОНОВСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Седативные средства представлены обширной группой веществ растительного происхождения, а также химическими средствами, оказывающими общее успокаивающее действие на организм. Их можно разделить на две группы:

- Кортикового действия:
 - соли брома (натрия и калия бромид);
 - бромкамфора.
- Подкоркового действия:
 - корень и корневище валерианы;
 - трава пассифлоры;
 - трава пустырника;
 - трава душицы;
 - корень и корневище шлемника байкальского.

Седативные средства кортикового действия

Механизм: ионы брома вместо близкого по химическим свойствам хлора поступают по хлорным каналам в нейроны коры головного мозга, что приводит к изменению заряда мембраны и возникновению гиперполяризации. В результате этого усиливаются и концентрируются процессы торможения, интенсифицируется дифференцировочное торможение в нейронах коры головного мозга.

Выбор дозы препаратов брома осуществляется индивидуально со значительными колебаниями в зависимости от типа высшей нервной деятельности, характера и течения заболевания. При сильном типе бромиды используют в дозах 0,1-1,0, при слабом – в дозах 0,01-0,1 3-4 раза в день. Терапевтический эффект бромидов появляется только через 2-3 дня курсового назначения и сохраняется несколько дней после отмены. Одновременно ограничивают потребление поваренной соли с пищей (до 5,0-10,0 при дозе бромида 4,0-5,0), что усиливает терапевтический эффект, так как хлор может вступать в антагонизм с бромом. Длительность курса терапии составляет 2-3 недели.

В связи с медленным выведением из организма бромиды кумулируют и могут быть причиной хронического отравления – бро-

мизма. Его симптомами являются общая заторможенность, апатия, сонливость, нарушения памяти, аппетита, кожные высыпания (аспект bromica), зуд, воспаление слизистых оболочек, бронхит, ринит, конъюнктивит. Бромизм требует лечения, которое включает: отмену лекарственного средства, назначение больших объемов жидкости (до 3-4 литров) с хлоридом натрия (до 10,0 в сутки, так как хлор по принципу конкурентного антагонизма замещает бром в местах депо), применение мочегонных средств.

Седативные средства подкоркового действия

По силе успокаивающего эффекта растительные средства можно расположить в следующем порядке: шлемник байкальский > пустырник > валериана > пассифлора > душица. Кроме того, некоторым седативным действием обладают корень, корневище и трава пиона, листья мяты, трава Melissa, плоды боярышника, корневище кава-кава. Из данных лекарственных растений готовят настои (дозированы по 1-2 столовых ложки), настойки и жидкие экстракты (назначаются по 20-40 капель), таблетки (по 1-2), сборы. Седативные препараты данной группы назначаются 3-4 раза в день. Кроме того, растительные успокаивающие средства входят в состав многих комбинированных препаратов, таких как “валокордин”, “корвалол”, “валокормин”, “лассит”, “ново-пассит”, “персен”, “антарес”, “лайтан”.

Механизм действия: они усиливают родство ГАМК к ГАМК-рецепторам в подкорковых образованиях (прежде всего в ретикулярной формации), ослабляя ее возбуждающее влияние на кору головного мозга.

Назначаются седативные средства при неврастении, неврозах, истерии, повышенной раздражительности, бессоннице, начальных формах гипертонической болезни; бромиды обладают некоторой противоэпилептической активностью.

Снотворные средства (гипнотоники) – лекарственные средства, облегчающие засыпание и увеличивающие глубину и продолжительность сна.

Сон – активное физиологическое угнетение сознания, при котором функция гипногенных структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации – понижена. Выделяют две фазы сна:

- медленный сон (продолжительность около 1 часа). Для этой фазы характерны снижение артериального давления, замед-

ление работы сердца и частоты дыхания, расслабление скелетных мышц, максимальная секреция соматотропного гормона, медленные движения глазных яблок. В данную фазу при проведении электроэнцефалограммы регистрируется диэнцефальный (медленноволновой) тип кривой.

- быстрый сон (продолжительность 20 минут). Отмечаются колебания в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем, мышцы расслабляются более глубоко, чем в фазу медленного сна, возможны активные спонтанные движения, характерны быстрые движения глазных яблок. Тип ЭЭГ – парадоксальный (быстроволновой).

За ночь отмечается смена 4-5 циклов. В вечерних циклах быстрый сон представлен очень мало, в утренних циклах его доля увеличивается.

Снотворные средства применяют для лечения нарушений сна. В данном случае пациентам целесообразно советовать прием снотворных препаратов за 30-40 минут до сна. Этиология бессонницы весьма разнообразна, но наибольшее значение имеют стрессовые ситуации, невропатические состояния, депрессия и соматические заболевания.

Выделяют следующие виды нарушения сна, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические варианты нарушения сна

Вид бессонницы	Характерные признаки
Пресомническая	Затруднение засыпания более 30 минут
Интрасомническая	Ранее засыпание и ранее пробуждение; Пробуждение несколько раз за ночь; Бессонница вследствие дискомфорта (боль)
Постсомническая	Ранее пробуждение, обычно вследствие депрессии

Снотворные средства следует назначать только при хронической бессоннице, то есть при стойком нарушении сна, наблюдаемом в течение 3-4 недель.

Идеальное снотворное средство должно способствовать быстрому засыпанию при приеме в минимальной дозе, не иметь преимуществ при увеличении дозы, снижать число ночных пробуждений,

удлинять продолжительность сна, не должно нарушать физиологическую структуру сна, память, дыхание и другие жизненно важные функции, не вызывать толерантность, лекарственную зависимость и феномен "отдачи", кумулировать, иметь длительный период полувыведения, оказывать отрицательное влияние на самочувствие после пробуждения. К сожалению, таких идеальных средств пока создать не удалось.

Снотворные лекарственные средства могут быть классифицированы согласно химическому строению:

- Производные барбитуровой кислоты:
 - Препараты средней продолжительности действия – этаминал-натрий.
 - Препараты продолжительного действия – фенobarбитал.
- Производные бензодиазепина:
 - Препараты кратковременного действия ($t_{1/2} = 1,5-3$ часа):
 - триазолам;
 - мидазолам.
 - Препараты средней продолжительности действия:
 - а) ($t_{1/2} = 12-18$ часов):
 - лоразепам;
 - нозепам;
 - темазепам;
 - б) ($t_{1/2} = 24$ часа) – нитразепам.
 - Препараты длительного действия ($t_{1/2} = 30-40$ часов и более):
 - феназепам;
 - флунитразепам;
 - диазепам.
- Производные разных химических групп (небензодиазепины):
 - золпидем;
 - зопиклон.

Производные барбитуровой кислоты

Исторически раньше начали применяться производные барбитуровой кислоты, которая была синтезирована еще в 1864 году. Барбитураты пережили пик своей популярности и в настоящее время применяются гораздо реже. Производные барбитуровой кислоты в малых дозах вызывают одновременно снотворный, противотревожный, амнестический, противосудорожный и центральный миорелак-

сирующий эффекты. Вызываемый ими сон характеризуется как “вынужденный”. Препараты данной лекарственной группы по характеру влияния на ЦНС и отсутствию избирательного действия относятся к веществам наркотического типа.

Механизм действия: в нейронах ЦНС имеются так называемые ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратные рецепторные макромолекулярные комплексы (см. схему 1).

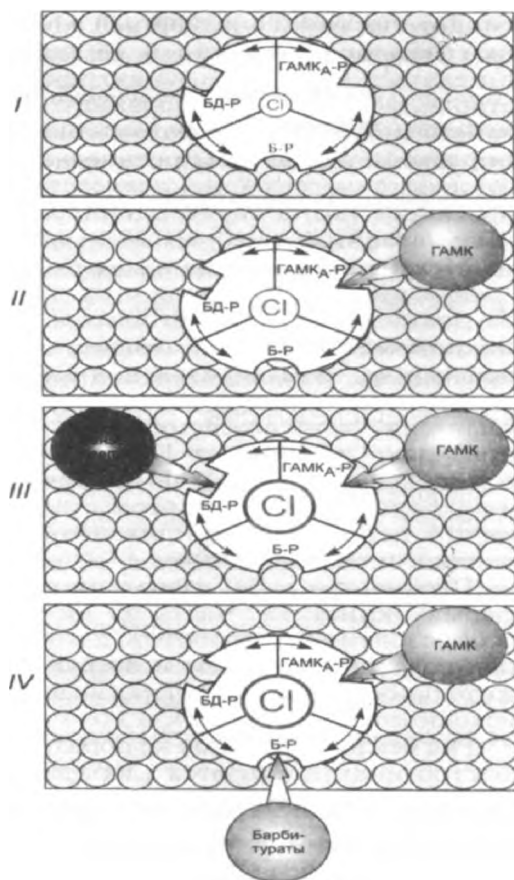


Схема 1. ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратный рецепторный комплекс с ионофором хлора

Примечание: I – состояние покоя; II – повышение проводимости хлорных каналов под влиянием ГАМК. Бензодиазепины (III) и барбитураты (IV) усиливают действие ГАМК. Увеличивается проницаемость ионов хлора внутрь нейрона,

что усиливает тормозной эффект. ГАМК_A-Р-ГАМК_A-рецептор; БД-Р-бензодиазепиновый рецептор; Б-Р-барбитуратный рецептор.

Данная группа лекарственных средств обладает ГАМК-миметическим механизмом, то есть стимулирует барбитуратные рецепторы макромолекулярных комплексов в нейронах ЦНС, что приводит к увеличению сродства ГАМК к ГАМК_A-рецепторам. В результате происходит более быстрое открывание ионофоров хлора (специфических каналов), через которые хлор устремляется в клетку, меняется заряд мембраны и возникает ее гиперполяризация, что приводит к тормозным процессам в нейронах.

Считается, что действие барбитуратов не ограничивается их воздействием на ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратный рецепторный комплекс. Производные барбитуровой кислоты тормозят освобождение возбуждающих медиаторов ЦНС (ацетилхолина, глутамата, аспарагината), блокируют AMPA-рецепторы глутаминовой кислоты – возбуждающего медиатора ЦНС.

Также полагают, что они, взаимодействуя с мембраной нейрона, вызывают изменения ее проницаемости и для других ионов (натрия, калия, кальция).

Барбитураты обладают следующим фармакологическим спектром

ЦНС

снотворное
седативное
противосудорожное
гипотензивное

печень

индукция
микросомального
окисления

Отдельного внимания заслуживает препарат фенobarбитал, который в своей структуре имеет фенильный радикал (см. рис.1). В связи с этим у данного препарата увеличивается молекулярная масса, что, в свою очередь, приводит к увеличению силы и длительности действия лекарственного средства. Кроме того, наличие фенильного радикала дает фенobarбиталу возможность больше, чем другие барбитураты влиять на проницаемость ионных каналов (для натрия, хлора и кальция), и оказывать противосудорожное действие. Поэтому фенobarбитал применяется для лечения эпилепсии.

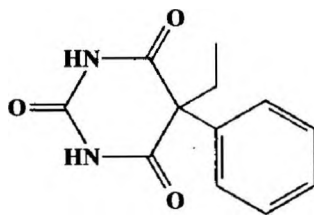


Рис. 1. Химическая структура фенobarбитала

Фенобарбитал обладает рядом дозозависимых фармакологических эффектов. Так, в дозе 0,1–0,2 препарат оказывает снотворное действие. В дозе 0,05–0,1 преобладает противоэпилептический эффект. А при приеме 0,01–0,02 фенобарбитала сохраняются лишь седативное и гипотензивное действия. Необходимо отметить, что снижение артериального давления является следствием угнетения сосудодвигательного центра продолговатого мозга. Кроме того, фенобарбитал оказывает миотропное спазмолитическое влияние на сосуды. В данной дозировке фенобарбитал (вместе с седативными лекарственными средствами – см. выше) входит в состав различных комбинированных препаратов, таких как “валокордин”, “корвалол”, которые обладают спазмолитическим, сосудорасширяющим, седативным и слабым снотворным действием. Назначаются данные препараты в виде капель при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, вегетососудистой дистонии, невротических состояниях, раздражительности, нарушениях сна.

Необходимо учитывать, что барбитураты (особенно фенобарбитал) вызывают индукцию микросомального окисления в печени. Поэтому при повторных введениях барбитуратов скорость их метаболизма, как и других лекарственных средств, возрастает. Очевидно, что это является одной из причин возникновения привыкания к производным барбитуровой кислоты.

При применении барбитуратов (даже однократном) после пробуждения может отмечаться последствие в виде сонливости, депрессии, слабости, нарушения координации движений, головной боли, нарушения памяти, рвоты, которые сохраняются на протяжении всего дня. Кроме того, при повторном применении характерна материальная кумуляция, так как эти лекарственные препараты способны депонироваться в жировой ткани (особенно фенобарбитал).

Данная группа снотворных средств резко изменяет структуру сна, происходит укорочение фазы “быстрого” сна, поэтому после отмены препаратов возникает выраженный феномен “отдачи” – гипер-

продукция быстрого сна с частыми пробуждениями, кошмарными сновидениями, чувством непрекращающейся умственной деятельности. Вместо 4-5 эпизодов быстрого сна за ночь возникает 10-15 и даже 25-30 эпизодов. Чтобы избежать возникновения данного феномена снотворные препараты следует отменять постепенно. Установлено, что при приеме барбитуратов течение 5-7 дней восстановления физиологической структуры сна наступает только через 5-7 недель.

Длительное применение средств данной группы снотворных приводит к развитию физической и психической зависимости с выраженным синдромом абстиненции после прекращения приема препарата (тяжелые психические и соматические нарушения – беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги, ортостатическая гипотензия).

Отравление барбитуратами возникает при случайной или намеренной передозировке (производные барбитуровой кислоты – препараты с малой шириной терапевтического действия). Летальная доза составляет около 10 терапевтических доз: для барбитуратов короткого действия – 2,0-3,0, для барбитуратов длительного действия – 4,0-5,0. Клиническая картина интоксикации характеризуется выраженным угнетением ЦНС. Возникает сон, переходящий в кому типа наркоза, гипотермия, угнетение рефлексов, дыхания, гипоксия, анурия. Отмечается ослабление сердечной деятельности, коллапс (что связано с угнетением сосудодвигательного центра, блокадой N-холинорецепторов симпатических ганглиев и миотропным спазмолитическим действием на сосуды). Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Лечение отравлений заключается в ускорении выведения препарата из организма и в поддержании жизненно важных функций. Если введенный барбитурат полностью не всосался из желудочно-кишечного тракта, то делают промывание желудка, дают абсорбирующие средства, солевые слабительные. Для ускорения выведения уже всосавшегося вещества назначают большие количества растворов электролитов и осмотические мочегонные (маннитол) или фуросемид, вызывающие быстрое и значительное увеличение диуреза (так называемый форсированный диурез). Введение щелочных растворов также может способствовать выведению барбитуратов. При очень высоких концентрациях данных препаратов в крови проводят гемосорбцию, а также перитонеальный диализ и гемодиализ. Одна из основных задач лечения отравлений барбитуратами заключается в налаживании адекватного дыхания и устранении или предупреждении гипоксии. В тяжелых случаях проводят искусственное

дыхание. Аналептики (бемеGRID, никетамид) назначают только при легких формах отравлений; при тяжелых случаях они не только не способствуют восстановлению дыхания, но могут даже ухудшить состояние пациента, так как вызывают судороги и неадекватно повышают потребность головного мозга в кислороде. Если возникают гипотензия, коллапс, то вводят кровь, кровезаменители, а также нореэпинефрин.

В связи с появлением производных бензодиазефина барбитураты в качестве снотворных применяются довольно редко. Их можно использовать как седативные средства (1/3-1/5 от снотворной дозы). Кроме того, этаминал-натрий вводят в вену для достижения неингаляционного наркоза.

Производные бензодиазефина

В настоящее время из препаратов, обладающих снотворным эффектом, в основном назначают производные бензодиазефина, относящиеся к психотропным средствам. Производные бензодиазефина обладают анксиолитической (транквилизирующей) активностью. Основное их действие заключается в устранении психического напряжения. Наступающее при этом успокоение способствует развитию седативного и снотворного эффектов.

Механизм действия: снотворные средства бензодиазепинового ряда взаимодействуют с бензодиазепиновыми участками макромолекулярного рецепторного комплекса в лимбической системе (гиппокампе) и в меньшей степени – в активирующей ретикулярной формации ствола мозга и коре большого мозга, что в результате приводит к повышению аффинитета (увеличению сродства) ГАМК к ГАМК_A-рецепторам, а, следовательно, к усилению тормозных процессов в нейронах (см. схему 1).

У бензодиазепиновых препаратов длительного действия общая продолжительность эффекта складывается из длительности действия, как исходного вещества, так и его метаболитов (продуктов биотрансформации), которые обладают снотворной активностью. Данные бензодиазепины обладают эффектом последействия.

Бензодиазепиновые снотворные препараты могут приводить к возникновению феномена “отдачи” (он выражен в значительно меньшей степени, чем у барбитуратов и более типичен для кратковременно действующих бензодиазепинов).

Данная группа снотворных средств обладает способностью кумулировать, а также вызывать толерантность (привыкание).

При передозировке производными бензодиазепина применяют специфический антидот – флумазенил (более подробно см. в бензодиазепиновых транквилизаторах).

От барбитуратов производные бензодиазепина отличаются в лучшую сторону по следующим признакам: 1) в меньшей степени изменяют структуру сна; 2) обладают большей широтой терапевтического действия (поэтому меньше опасность острого отравления); 3) менее выражена индукция микросомальных ферментов печени; 4) меньше риск развития лекарственной зависимости.

Характер влияния на ЦНС производных барбитуровой кислоты и бензодиазепинов представлен на рис. 2.

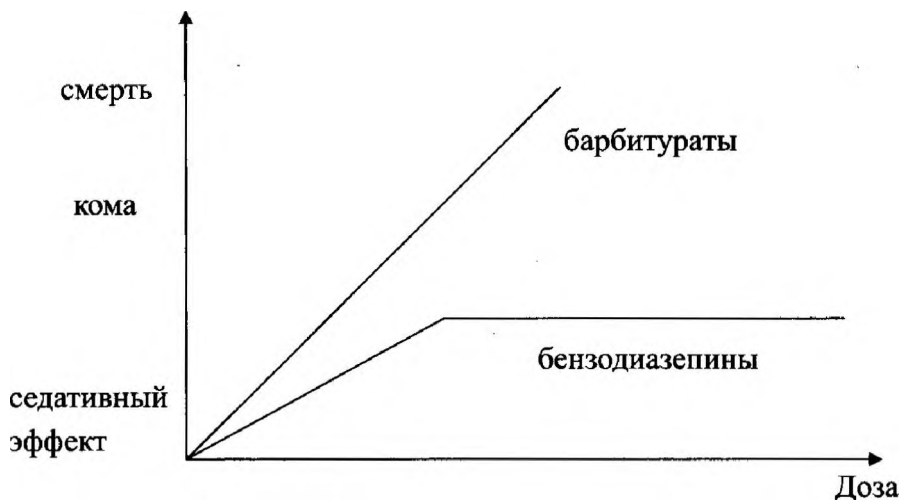


Рис. 2. Влияния на ЦНС производных барбитуровой кислоты и бензодиазепинов

Производные разных химических групп (небензодиазепины)

К ним относятся производное циклопирролона – зопиклон – и производное имидазопиридина – золпидем. Они могут вызывать снотворное, седативное (в меньших дозах) действие, а также транквилизирующий, миорелаксанный, противосудорожный и амнестический эффекты (в меньшей степени).

Механизм действия: обладают ГАМК-миметическим механизмом, то есть увеличивают сродство ГАМК_A-рецепторов к ГАМК

в лимбической системе, что приводит к более частому открыванию хлорных ионофоров, развитию гиперполяризации мембраны, в результате чего усиливается процесс торможения. Зопиклон воздействует на бензодиазепиновые рецепторы ω_1 и ω_2 подтипов, золпидем – только на ω_1 .

Препараты не нарушают физиологическую структуру сна. Практически не вызывают феномен “отдачи”. Снотворное влияние этих средств сохраняется неделю после прекращения приема. При длительном приеме возникают толерантность и лекарственная зависимость (психическая и физическая), поэтому их нежелательно применять более 4 недель.

Применяют снотворные средства достаточно широко. При использовании этих препаратов следует учитывать возможность развития толерантности к ним (привыкания) и лекарственной зависимости. Поэтому целесообразно использовать их в минимально эффективной дозе и не дольше 1 месяца, либо делать интервал между приемами 2-3 дня.

Нередко при нарушениях сна назначают не собственно снотворные средства, а проводят лечение препаратами других групп, обладающими снотворными свойствами (растительные седативные средства, антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропные препараты, средства для наркоза, эффективные при приеме внутрь (натрия оксibuтират), блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов (дифенгидрамин)).

Антипаркинсонические средства применяются для лечения болезни Паркинсона, а также симптоматического паркинсонизма, в том числе лекарственного.

Этиология болезни Паркинсона не известна. Установлено, что в развитии паркинсонизма ведущую роль играет возникновение дисбаланса между медиаторами в экстрапирамидной системе – в базальных ядрах, а также черной субстанции головного мозга (см. рис.3).

В ЦНС дофамин вызывает понижение возбудимости нейронов экстрапирамидных структур, а глутамат, ацетилхолин и аспарагинат – повышение. При болезни Паркинсона в ядрах экстрапирамидной системы уменьшается количество дофамина. На этом фоне превалирует стимулирующее влияние ацетилхолина, глутаминовой и аспарагиновой кислот (см. рис. 4). В связи с этим терапия данного заболевания направлена на восстановление динамического равновесия между разными медиаторными системами.

Экстрапирамидная система мозга

полосатое тело
(corpus striatum)

хвостатое ядро
(nucleus caudatus)

неостриатум

черная субстанция
(substantia nigra)

Рис. 3. Строение экстрапирамидной системы

По современным представлениям, именно недостаток дофамина и относительное увеличение глутамата и ацетилхолина в нигростриатных нейронах вызывают двигательные и психические нарушения, которые характеризуют синдром паркинсонизма. При данном заболевании возникает ригидность (повышенный тонус скелетных мышц) с симптомом “зубчатого колеса”, тремор (постоянное непроизвольное дрожание), гипо- и акинезия (скованность движений), брадифрения (замедление скорости умственных реакций), гиперсаливация (повышенное слюноотделение).

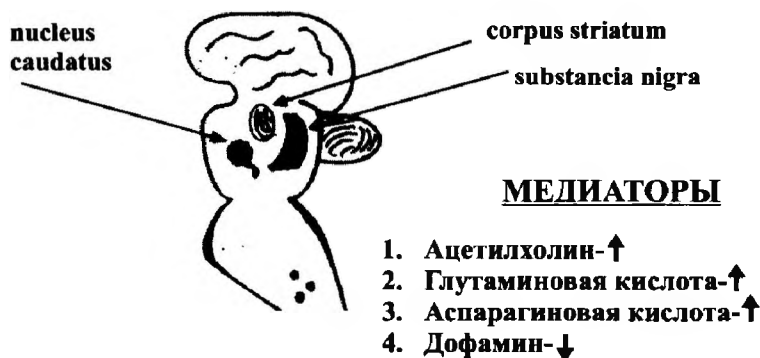


Рис. 4. Изменения количества медиаторов в ЦНС при болезни Паркинсона

Учитывая накопленные данные о патогенезе данного нейро-дегенеративного заболевания, разработаны следующие подходы к лечению паркинсонизма:

I. Усиление дофаминергических процессов. Это можно достигнуть несколькими путями:

1. Восполнение дефицита дофамина. С этой целью в качестве лекарственного средства используется предшественник дофамина –

леводопа, так как сам дофамин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В ЦНС леводопа под действием фермента ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин, что определяет терапевтическую эффективность препарата.

Кроме того, применяются комбинированные лекарственные средства **наком**, **синимет** и **мадопар**. Они кроме леводопы содержат ингибиторы периферической ДОФА-декарбоксилазы, не проникающие через ГЭБ: карбидопу (наком и синимет) или бенсеразид (мадопар). Применение комбинированных препаратов позволяет увеличить количество образующегося в ЦНС дофамина из леводопы и уменьшить его содержание на периферии, а, следовательно, и количество побочных эффектов.

Представителем нового класса лекарственных средств, применяемых для лечения паркинсонизма, является **энтакапон**. Он – ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Это препарат обратимого специфического и преимущественно периферического действия, который разработан для одновременного применения с препаратами леводопы. Энтакапон, ингибируя КОМТ, подавляет метаболическое разрушение леводопы на периферии, что ведет к повышению ее биодоступности и увеличению количества, достигающего головного мозга.

2. Возбуждение D_2 -(дофаминовых) рецепторов. С этой целью применяются **бромокриптин**, **лизурид (допергин)**, **перголид**, **пирибедил (проноран)**, **прамипексол (мирапекс)**, **ропинирол**. Данные препараты выступают в качестве дофаминомиметиков.

3. Пролонгирование действия дофамина. Для этого используется **селегилин**, который избирательно необратимо угнетает активность МАО-В. Как известно, данный фермент осуществляет окислительное дезаминирование дофамина и ряда других катехоламинов в ЦНС. Применение данного лекарственного средства приводит к увеличению нахождения необходимого медиатора в синаптической щели.

II. Ослабление глутаматергических процессов. Для достижения этого используется **амантадин**, который вызывает блокаду NMDA-рецепторов, чувствительных к глутамату, что уменьшает возбудимость нейронов ядер экстрапирамидной системы. Кроме того, имеются сведения, что данное лекарственное средство вызывает увеличение высвобождения дофамина из пресинаптических окончаний нейронов и уменьшение его обратного нейронального захвата. Таким образом, повышается количество дофамина, а, следовательно, возбуждение D_2 -рецепторов.

III. Ослабление холинергических процессов. С этой целью применяется **тригексифенидил (циклодол)**, который является холинолитиком (то есть блокатором холинорецепторов), что снижает повышенную возбудимость нейронов экстрапирамидных ядер вследствие действия ацетилхолина. Этот препарат оказывает выраженное центральное N-холиноблокирующее, а также периферическое M-холиноблокирующее действие. Центральный механизм способствует уменьшению двигательных расстройств, связанных с экстрапирамидными нарушениями, тремора, ригидности мышц, гипокинезии. В связи с периферическим действием уменьшается повышенное слюноотделение и в меньшей степени – потоотделение и сальность кожи.

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

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Седативные средства</i>		
Натрия бромид (Natrii bromidum)	Внутрь 0,1 – 1,0	Порошок; таблетки по 0,5; 3% раствор
Настойка валерианы (Tinctura Valerianae)	Внутрь 20 – 40 кап	Флаконы по 30 мл
Настойка пустырника (Tinctura Leonuri)	Внутрь 20 – 40 кап	Флаконы по 25 мл
<i>Снотворные средства</i>		
Этаминал-натрий (Aethaminalum- natrium)	Внутрь 0,1 – 0,2; ректально 0,2	Порошок; таблетки по 0,1
Фенобарбитал (Phenobarbitalum)	Внутрь 0,01 – 0,2	Порошок; таблетки по 0,05 и 0,1
Нитразепам (Nitrazepamum)	Внутрь 0,005 – 0,01	Таблетки по 0,005 и 0,01
Флунитразепам (Flunitrazepamum)	Внутрь 0,0005 – 0,002	Таблетки по 0,001 и 0,002

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Зопиклон (Zopiclonum)	Внутрь 0,0075 – 0,015	Таблетки по 0,0075
<i>Антипаркинсонические средства</i>		
Леводopa (Levodopum)	Внутрь 0,25 – 1,0	Капсулы и таблетки по 0,25 – 0,5
Селегилин (Selegilinum)	Внутрь 0,005 – 0,01	Таблетки по 0,005 и 0,01
Бромокриптин (Bromocriptinum)	Внутрь 0,03 – 0,04	Таблетки по 0,025; капсулы по 0,005 и 0,01
Амантадин (Amantadinum) (Мидантан)	Внутрь 0,05 – 0,1	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1
Тригексифенидил (Trihexyphenidylum) (Циклодол)	Внутрь 0,001 – 0,005	Таблетки по 0,001, 0,002 и 0,005

Лекция № 6

НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нейролептики (антипсихотические средства) уменьшают бред, галлюцинации, остроту эмоциональных переживаний, агрессивность, импульсивность поведенческих реакций. Применяют нейролептики в основном в психиатрии для лечения острых и хронических психозов (шизофрения, старческие, инфекционные, алкогольные, детские психозы, маниакально-депрессивные расстройства), психопатий, купирования психомоторного возбуждения. Кроме того, они могут быть полезны в комплексном лечении лекарственной зависимости, вызванной опиоидными анальгетиками и этиловым спиртом.

Психозы – обобщенное название класса психических расстройств, общей чертой которого является нарушение процесса отражения объективной действительности, то есть окружающий мир воспринимается искаженно. Психозы, как правило, сопровождаются продуктивной психопатологической симптоматикой в виде расстройства мышления (бред), восприятия (слуховые, зрительные, обонятельные, вкусовые, тактильные галлюцинации), нарушениями двигательной активности (заторможенность, ступор или психомоторное возбуждение). Кроме того, могут наблюдаться негативные симптомы: эмоциональная индифферентность, ангедония (снижение способности испытывать удовольствие), асоциальность (отсутствие интереса к общению с людьми).

Причина возникновения психозов не известна, но установлено, что у пациентов, страдающих данными психическими заболеваниями, отмечается стимуляция дофаминергической иннервации в нейронах лимбической системы головного мозга.

Механизм действия антипсихотических средств: нейролептики блокируют (по конкурентному типу) постсинаптические дофаминовые рецепторы в ретикулярной формации, лимбической системе, гипоталамусе и гиппокампе. Кроме того, данная группа лекарственных препаратов уменьшает высвобождение дофамина из пресинаптических окончаний нервных синапсов, а также увеличивает его обратный нейрональный захват. Таким образом, количество данного медиатора в синаптической щели снижается, а, следовательно, снижается и возбуждение дофаминовых рецепторов.

Для некоторых нейролептиков в развитии антипсихотического эффекта может иметь значение блокада серотониновых, М-холинорецепторов и адренергических рецепторов в головном мозге.

Влиянием на дофаминергическую систему объясняется способность нейролептиков вызывать столь типичный для них побочный эффект, как лекарственный паркинсонизм. Это происходит вследствие блокады дофаминовых рецепторов, большое количество которых локализуется в ядрах экстрапирамидной системы. В связи с этим нейролептики принято подразделять на так называемые “типичные” и “атипичные”. Основное различие заключается в том, что “атипичные” антипсихотические средства, в отличие от “типичных” нейролептиков, гораздо реже и в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные нарушения, связанные с блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов. Считается, что отсутствие у “атипичных” нейролептиков существенных экстрапирамидных расстройств обусловлено высокими значениями соотношения вызываемой ими блокады $5-HT_{2A}/D_2$ -рецепторов. Известно, что центральные серотонин- и дофаминергические структуры находятся в реципрокных отношениях. Блокада серотониновых $5-HT_{2A}$ -рецепторов в nigrostriатной и тубероинфундибулярной системах реципрокно повышает дофаминовую активность в этих структурах, что уменьшает выраженность побочных явлений (экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии и др.), свойственных “типичным” нейролептикам.

Нейролептики оказывают следующие виды дозозависимых фармакологических эффектов:

- нейролептический (антипсихотический);
- седативный (успокаивающий);
- анксиолитический (транквилизирующий);
- миорелаксирующий;
- уменьшение вегетативных реакций:
- гипотермическое действие – снижение нормальной температуры тела;
- противорвотное;
- гипотензивное;
- потенцирование действия депримирующих средств (наркотических, снотворных, седативных, транквилизаторов, наркотических анальгетиков, алкоголя).

Антипсихотические средства классифицируют согласно особенностям химического строения:

1. “Типичные” нейролептики:

- Производные фенотиазина:
 - хлорпромазин – левомепромазин
 - перфеназин – трифлуоперазин
 - флуфеназин – тиоридазин
- Производные тioxантена – хлорпротиксен
- Производные бутирофенона:
 - галоперидол
 - дроперидол
 - трифлуперидол

2. “Атипичные” нейролептики:

- Замещенные бензамиды – сульпирид
- Производные дибензодиазепина – клозапин
- Производные бензизоксазола – рисперидон

Наибольшее количество препаратов относится к фенотиазиновым производным. Средства данной группы отличаются друг от друга степенью выраженности различных эффектов. Так, производные фенотиазина оказывают нейролептический (антипсихотический) и седативный эффекты. В больших дозах они способны обладать гипнотическим действием, то есть вызывают поверхностный сон, легко прерываемый внешними раздражителями. Также характерным является миорелаксирующий эффект, проявляющийся снижением двигательной активности. Может происходить угнетение центра теплорегуляции, что приводит к гипотермическому действию (снижению нормальной температуры тела) вследствие увеличения теплоотдачи. Производные фенотиазина обладают отчетливым противорвотным эффектом (следствие блокады дофаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра). А тиетилперазин (производное фенотиазина) утратил антипсихотическое применение и используется исключительно как противорвотное средство. Нейролептики данной группы способны потенцировать действие ряда нейротропных препаратов (таких как средства для наркоза, снотворные, седативные препараты, транквилизаторы, наркотические анальгетики), то есть усиливать эффекты средств, угнетающих ЦНС. Фенотиазины могут оказывать влияние и на периферическую иннервацию. Выражено у них α -адреноблокирующее действие, что приводит к гипотензивному эффекту (снижение артериального давления). Кроме того, отмечаются М-холиноблокирующие (атропиноподобные) свойства, что проявляется снижением секреции слюнных, бронхиальных и пищеваритель-

ных желез. Также отмечается антигистаминная активность (результат блокады H_1 -гистаминовых рецепторов).

К производным тиоксанта относится хлорпротиксен. По химическому строению и эффектам он схож с фенотиазиновыми производными. Однако уступает им по выраженности нейролептического действия. Кроме того, у данного препарата отмечается некоторая антидепрессивная активность.

К наиболее сильным нейролептикам относятся производные бутирофенона – галоперидол и дроперидол. Они отличаются быстрым наступлением антипсихотического эффекта. Механизм психотропного действия связывают с блокадой дофаминовых рецепторов, центральным α -адреноблокирующим действием, а также с нарушением нейронального захвата и депонирования норадреналина. Кроме того, данная группа препаратов является производным масляной кислоты, что, в свою очередь, вызывает усиление сродства ГАМК к ГАМК_A-рецепторам, приводя к усилению торможения в нейронах ЦНС (более подробно ГАМК-миметический механизм описан в бензодиазепиновых транквилизаторах).

Дроперидол отличается от галоперидола кратковременным действием. Применяют его главным образом для нейролептанальгезии (вид общего обезболивания с сохранением сознания), а также для снятия болей при инфаркте миокарда, при травмах и др. Для этого используется комбинированный препарат “таламонал”, сочетающий в себе дроперидол и наркотический анальгетик группы фентанила в соотношении доз 50:1. При таком сочетании дроперидол потенцирует обезболивающее действие фентанила, а также устраняет у пациента чувство страха, тревоги, напряжения перед оперативным вмешательством.

К группе “атипичных” нейролептиков относится замещенный бензамид – сульпирид. Механизм его действия связан с избирательным угнетением дофаминовых D_2 -рецепторов. Для него характерно противорвотное действие. Седативный эффект выражен незначительно. При применении сульпирида возможна небольшая гипотензия.

К производным дибензодиазепина относится клозапин, для которого отмечена высокая чувствительность к дофаминовым D_2 - и D_4 -рецепторам, а также серотониновым 5- HT_{2A} -рецепторам. Кроме того, у клозапина выражено центральное М-холиноблокирующее и α -адреноблокирующее действие. Он обладает выраженным нейролептическим и седативным эффектом.

Подобным клозапину механизмом антипсихотического действия обладает производное бензизолксазола – рисперидон, который также является “атипичным” нейролептиком.

Учитывая, что психозы могут сопровождаться продуктивной и негативной симптоматикой, выделяют психофармакологическую классификацию нейролептиков:

1. Преимущественно седативные:

- Фенотиазины алифатические:
 - хлорпромазин;
 - левомепромазин.

2. Преимущественно антипсихотические:

- Фенотиазины с пиперидиновым радикалом:
 - трифлуоперазин;
 - флуфеназин.
- Производные бутирофенона – галоперидол.

3. Смешанного спектра действия:

- Фенотиазины с пиперидиновым радикалом – тиоридазин;
- Производные тioxантена – хлорпротиксен;
- Производные бензодиазепина и бензамиды:
 - клозапин;
 - сульпирид.

Установлено, что устранение продуктивной симптоматики психозов при применении нейролептиков реализуется в основном за счет блокады D_2 -рецепторов мезолимбической системы, уменьшение негативных симптомов связано с блокадой 5-НТ₂-серотониновых рецепторов, а седативное действие связывают с блокадой центральных Н₁-гистаминовых рецепторов и α -адренорецепторов.

Транквилизаторы (анксиолитики) уменьшают страх, тревогу, агрессию, эмоциональную насыщенность переживаний, беспокойство. Применяются транквилизаторы для лечения неврозов и неврозоподобных состояний. Их назначают для премедикации перед проведением хирургических вмешательств, потенцирования наркоза. Анксиолитики широко используются при бессоннице. Кроме того, бензодиазепины могут быть эффективны в лечении эпилепсии, применяются для купирования судорог.

Анксиолитики представлены следующими группами препаратов:

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов:

- кратковременного действия ($t_{1/2} < 6$ часов) – мидазолам
- средней продолжительности действия ($t_{1/2} = 6-24$ часа):
 - нозепам
 - лоразепам

- медазепам
- длительного действия ($t_{1/2} = 24-48$ часов) (в этом случае анксиолитическая активность отмечается у препарата и его метаболита):
 - диазепам
 - феназепам
 - хлордиазепоксид

2. Агонисты серотониновых рецепторов – буспирон

3. Вещества разного типа действия – бенактизин

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Бензодиазепиновые транквилизаторы оказывают следующие фармакологические эффекты:

- транквилизирующий (анксиолитический);
- седативный;
- снотворный (кроме “дневных транквилизаторов”);
- мышечно-расслабляющий (центральный миорелаксирующий);
- противосудорожный (протвоэпилептический);
- амнестический (нарушение кратковременной памяти);
- потенцирование действия депримирующих средств, то есть групп лекарственных препаратов, которые угнетают ЦНС.

Механизм действия – ГАМК-миметический (см. рис. 1). Препараты данной группы стимулируют бензодиазепиновые рецепторы макромолекулярных рецепторных комплексов в нейронах ЦНС. В результате увеличивается чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК, что приводит к более частому открыванию каналов для ионов хлора и вхождению его внутрь клетки. При этом возникают изменения заряда мембраны, которые приводят к ее гиперполяризации и тормозным процессам в клетках мозга.

Необходимо помнить, что при применении бензодиазепиновых транквилизаторов в течение длительного времени появляется серьезная опасность психической зависимости, развития толерантности.

При резкой отмене анксиолитиков бензодиазепинового ряда возможно возникновение феномена “отдачи”, который выражается в возобновлении тревожности, нарушении сознания, двигательных функций при прекращении приема препарата. В связи с этим бензодиазепины необходимо отменять, постепенно снижая дозу.

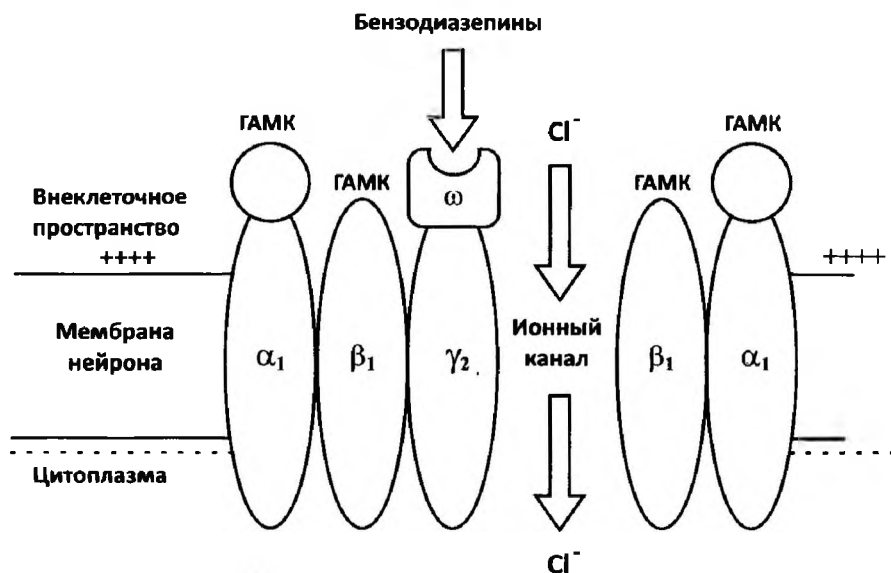


Рис. 1. Механизм действия бензодиазепинов

При передозировке производных бензодиазепаина сначала возникают галлюцинации, расстройства артикуляции, мышечная атония, затем наступают сон, кома, угнетение дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, коллапс. В этом случае применяют специфический антидот – флумазенил, который является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность эффектов бензодиазепиновых производных. Используют флумазенил для ликвидации остаточных эффектов этой группы препаратов, при их передозировке или остром отравлении. Препарат вводят внутривенно медленно. При отравлении бензодиазепинами длительного действия его вводят повторно, так как период его полужизни короткий и составляет 0,7-1,3 часа.

Агонисты серотониновых рецепторов

К данной группе препаратов относится бупирон. Он обладает высокой чувствительностью к серотониновым рецепторам головного мозга подтипа 5-HT_{1A}. Обладает выраженной транквилизирующей активностью. Эффект при его применении развивается постепенно. У препарата отсутствует седативное, снотворное, мышечно-рассла-

бляющее, противосудорожное действие. У бупропиона мало выражена способность вызывать устойчивость и лекарственную зависимость.

Вещества разного типа действия

К препаратам данной группы можно отнести бенактизин, механизм действия которого заключается в том, что он является М- и N-холинолитиком. Кроме транквилизирующей активности, он обладает и седативным эффектом, что, очевидно, связано с блокадой М-холинорецепторов в ретикулярной формации головного мозга.

Выделяют транквилизаторы, которые оказывают выраженное анксиолитическое действие с активирующим компонентом и отсутствующими или минимальными седативно-гипнотическим, а также миорелаксирующим и противосудорожными эффектами. Они не нарушают умственную и психическую работоспособность, внимание, память, психомоторные реакции. Такие лекарственные средства обозначают как “дневные” или анксиоселективные транквилизаторы. К их числу относят производное бензодиазепа – **медазепам (рудотель)**, модифицированный бензодиазепин – **тофизопам (грандаксин)**, а также **мебикар** (производное октандиона). Данные препараты отличаются от “седативных” или “ночных” транквилизаторов, которые оказывают анксиолитическое действие, однако одновременно снижают скорость и точность психических реакций, умственную работоспособность, тонкую координацию движений, обладают седативным, снотворным и амнестическим эффектами. В связи с этим такие препараты применяются в терапии нарушений сна, спастичности скелетных мышц, для купирования эпилептического статуса и судорог другого происхождения, абстинентного синдрома, премедикации, потенцированного наркоза.

Противоэпилептические средства применяют для лечения хронического прогрессирующего заболевания с повторяющимися судорожными припадками, которые сопровождаются двигательными, вегетативными и психическими нарушениями, и называется эпилепсией. Этиология эпилепсии не установлена. Патогенез заболевания обусловлен появлением в головном мозге эпилептогенного очага, который представляет собой 8-10 нейронов с дефектом мембраны и повышенной ее проницаемостью для ионов натрия, способных к спонтанной деполяризации и генерирующих патологические импульсы, возбуждающие здоровые участки мозга.

Выделяют несколько **форм эпилепсии**:

1. Генерализованные формы эпилепсии:

- Большие судорожные припадки – генерализованные тонико-клонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС.
- Эпилептический статус – длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами.
- Малые приступы эпилепсии, характеризующиеся кратковременной потерей сознания без возникновения судорог.
- Миоклонус-эпилепсия – кратковременные судорожные подергивания без утраты сознания.

2. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии (психомоторные эквиваленты) – приступы расстройств поведения, неосознанные немотивированные поступки, о которых больной обычно не помнит. Приступы могут сопровождаться сумеречным сознанием и автоматизмами.

Лечение эпилепсии направлено на снижение возбудимости нейронов эпилептогенного очага, угнетение распространения патологической импульсации.

Лечение каждой из форм эпилепсии проводят определенными лекарственными средствами. Классифицируют противоэпилептические препараты, обычно исходя из их применения при определенных формах заболевания:

1. Генерализованные формы эпилепсии:

- Большие судорожные припадки:
 - натрия вальпроат
 - карбамазепин
 - ламотриджин
 - фенобарбитал
 - фенитоин
 - топирамат
- Эпилептический статус:
 - клоназепам
 - фенобарбитал-натрий
 - фенитоин-натрий
 - средства для наркоза
- Малые приступы эпилепсии:
 - этосуксимид
 - натрия вальпроат
 - клоназепам
 - ламотриджин
 - триметин
- Миоклонус-эпилепсия:
 - клоназепам
 - натрия вальпроат
 - ламотриджин

2. Фокальные формы эпилепсии:

- карбамазепин
- натрия вальпроат
- фенитоин
- ламотриджин

- | | |
|----------------|--------------|
| – фенобарбитал | – гексамидин |
| – клоназепам | – топирамат |
| – тиагабин | – вигабатрин |

При назначении противоэпилептических препаратов необходимо учитывать, что лечение заболевания начинают с монотерапии, назначая при этом сразу суточную дозу, так как недостаточные или излишние дозы лекарственных средств лишь ухудшают течение болезни. К сожалению, 30% пациентов практически резистентны к проводимому лечению.

Наряду с клинической, существует классификация, основанная на механизмах действия противоэпилептических средств, которая важна для замены используемых препаратов:

1. Средства, блокирующие натриевые каналы:

- | | |
|---------------|--------------------|
| – фенитоин | – карбамазепин |
| – ламотриджин | – натрия вальпроат |
| – топирамат | |

2. Средства, блокирующие кальциевые каналы, находящиеся в таламусе:

- | | |
|---------------|--------------|
| – этосуксимид | – вальпроаты |
| – триметин | |

3. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему:

- Средства, повышающие чувствительность ГАМК-А-рецепторов к ГАМК:

– клоназепам	– фенобарбитал
– топирамат	
- Средства, способствующие образованию ГАМК и препятствующие ее инактивации – натрия вальпроат
- Средства, препятствующие инактивации ГАМК – вигабатрин
- Средства, блокирующие нейрональный захват ГАМК – тиагабин

4. Средства, угнетающие глутаматергическую систему:

- Средства, уменьшающие высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний – ламотриджин.
- Средства, блокирующие глутаматные рецепторы – топирамат.

Возбуждение клетки происходит при возникновении деполяризации, которая обусловлена входящими в клетку токами ионов натрия и кальция. Лекарственные средства, блокирующие натриевые и кальциевые каналы, препятствуют изменению зарядов мембраны нейронов ЦНС и возбуждению клеток эпилептогенного очага.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из тормозных медиаторов ЦНС. Поэтому для лечения эпилепсии патогенетически оправданно усиливать влияния этого медиатора. По данной причине противоэпилептической эффективностью обладают средства, усиливающие ГАМК-ергические влияния.

Глутамат, являясь антагонистом ГАМК, оказывает возбуждающее влияние на нейроны ЦНС. В силу этого при эпилепсии применяются средства, угнетающие глутаматергические процессы в клетках мозга.

Необходимо учитывать, что отмену противоэпилептических средств следует проводить постепенно, чтобы не развился феномен «отдачи», что может привести к возобновлению и усилению судорог.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Нейролептики</i>		
Хлорпромазина гидрохлорид (Chlorpromazini hydrochloridum) (Аминазин)	Внутрь 0,025-0,1; в/м 0,1; в/в 0,025-0,05	Драже по 0,025, 0,05 и 0,1; ампулы по 1, 2, 5 и 10 мл 2,5% раствора
Левомепромазин (Levomepromazinum)	Внутрь, в/м, в/в 0,0125-0,025	Драже по 0,025; ампулы по 1 мл 5% раствора
Трифлуоперазин (Trifluoperazinum) (Трифтазин)	Внутрь 0,005-0,01; в/м 0,001-0,002	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,001, 0,005 и 0,01; ампулы по 1 мл 0,2% раствора
Флуфеназин (Fluphenazinum) (Фторфеназин)	Внутрь 0,002-0,005; в/м 0,00125-0,0025	Таблетки по 0,001, 0,0025 и 0,005; ампулы по 1 мл 0,25% раствора
Хлорпротиксен (Chlorprothixenum)	Внутрь 0,005-0,05; в/м 0,025-0,05	Таблетки, драже по 0,015 и 0,05; ампулы по 1 мл 2,5% раствора
Галоперидол (Haloperidolum)	Внутрь 0,0015-0,005; в/м 0,002-0,005	Таблетки по 0,0015 и 0,005; флаконы по 10 мл 0,2% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,5% раствора

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Дроперидол (Droperidolum)	В/м и в/в 0,0025-0,005	Ампулы по 5 и 10 мл 0,25% раствора
Клозапин (Clozapinum) (Азалептин)	Внутрь, в/м 0,05-0,2	Таблетки по 0,025 и 0,1; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Рisperидон (Risperidonum)	Внутрь 0,002-0,006	Таблетки по 0,001, 0,002, 0,003 и 0,004
<i>Транквилизаторы</i>		
Нозепам (Nozepamum)	Внутрь 0,01-0,03	Таблетки по 0,01
Лоразепам (Lorazepamum)	Внутрь 0,001-0,0025	Таблетки по 0,0005, 0,001, 0,002 и 0,0025
Медазепам (Medazepamum) (Мезапам, Рудотель)	Внутрь 0,005-0,01	Таблетки по 0,01
Диазепам (Diazepamum)	Внутрь 0,005-0,015; в/м 0,01-0,02; в/в 0,01-0,03	Таблетки по 0,005; ампулы по 2 мл 0,5% раствора
Феназепам (Phenazepamum)	Внутрь 0,00025-0,0005	Таблетки по 0,0005 и 0,001
<i>Противоэпилептические средства</i>		
Натрия вальпроат (Natrii valproas)	Внутрь 0,005-0,001/кг	Таблетки по 0,15, 0,2, 0,3 и 0,5; капсулы по 0,15 и 0,3
Ламотриджин (Lamotriginum) (Ламиктал)	Внутрь 0,025-0,2	Таблетки по 0,025 и 0,1
Фенитоин (Phenytoinum) (Дифенин)	Внутрь 0,117	Таблетки по 0,117
Карbamазепин (Carbamazepinum)	Внутрь 0,2-0,4	Таблетки по 0,2
Клоназепам (Clonazepamum)	Внутрь 0,001-0,002	Таблетки 0,001
Этосуксимид (Ethosuximidum)	Внутрь 0,25 или 15 капель	Капсулы по 0,25; флаконы по 50 мл раствора (2,5 препарата) для приема внутрь

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Триметин (Trimethinum)	Внутрь 0,2-0,3	Порошок
Гексамидин (Hexamidinum)	Внутрь 0,125-0,5	Таблетки по 0,125 и 0,25

Лекция № 7

АДАПТОГЕНЫ, АНТИДЕПРЕССАНТЫ, НООТРОПЫ, ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Средства, усиливающие функцию ЦНС, могут оказывать как тонизирующее, так и возбуждающее действия, отличающиеся друг от друга по выраженности эффектов. Так, *тонизирование* – широкое понятие, которое отражает способность лекарственных средств нормализовать угнетенные функции. Это действие характерно для адаптогенов, ноотропов. *Возбуждение* характеризуется повышением физической и умственной работоспособности, восстановлением функциональной активности организма на фоне психомоторной заторможенности, утомления. Этот эффект в большей степени характерен для действия антидепрессантов и психостимуляторов.

Антидепрессантами называют лекарственные средства, применяемые для лечения депрессий. *Депрессия* – психотическое состояние, характеризующееся угнетенным, тоскливым, мрачным и тревожным настроением с идеями самообвинения, суицидальными мыслями, сочетающимися со снижением психической активности и различными соматическими нарушениями: изменениями работы сердца, потерей аппетита и т.д. По свидетельству ВОЗ, около 30% пациентов, обращающихся к врачу в связи с различными заболеваниями, страдают депрессией.

Основное свойство антидепрессантов – оказывать тимолептическое действие – способность улучшать патологически подавленное настроение, возвращать интерес к жизни, активность и оптимизм у больных.

В основе патогенеза депрессии лежит снижение содержания моноаминов – серотонина и норадреналина – в структурах головного мозга (гипоталамусе и лимбической системе). Поэтому патогенетическое лечение депрессии направлено на увеличение количества этих медиаторов в ЦНС.

Учитывая клиническую картину, депрессии могут сопровождаться *астено-депрессивным синдромом*, который включает потерю интереса к жизни, тоску, чувство безысходности, апатию, умственную и физическую истощаемость. Кроме того, может наблюдаться *тревожно-депрессивный синдром*, для которого характерны те же депрессивные изменения на фоне эмоциональной взрывчатости, страха, тревоги, злобы. В медицинском арсенале существуют антидепрессанты со

стимулирующим действием (их иногда называют тимеретиками) и с седативным компонентом (тимолептики).

В связи с этим антидепрессанты могут быть представлены двумя группами (см. рис. 1):

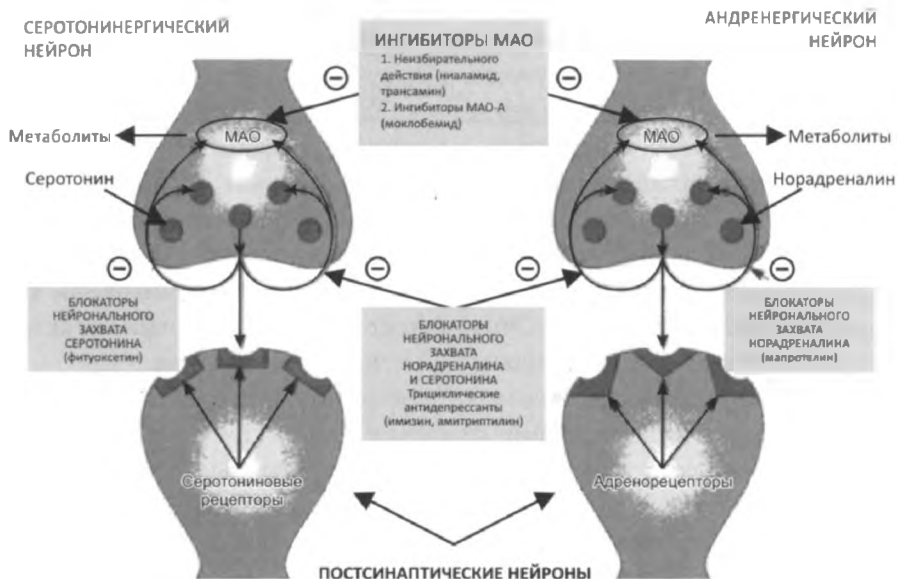


Рис. 1. Основная направленность действия антидепрессантов

1. Средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов:

- **Неизбирательного действия, блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты):**
 - имипрамин (имизин)
 - амитриптилин
 - пипофезин
- **Избирательного действия:**
 - а) **Блокирующие нейрональный захват серотонина:**
 - пароксетин
 - флуоксетин
 - б) **Блокирующие нейрональный захват норадреналина:**
 - мапротилин

2. Ингибиторы МАО:

- **Неизбирательного действия (ингибиторы МАО-А и МАО-В):**
 - ниаламид

- трансамин
- Избирательного действия (ингибиторы МАО-А):
 - моклобемид
 - пиразидол

Наибольшее распространение в медицинской практике получили лекарственные средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов. При использовании данной группы препаратов лечебный эффект наступает через 2-3 недели. Эти лекарственные средства уменьшают обратный нейрональный захват возбуждающих медиаторов, предотвращая их возврат в пресинаптическое окончание нерва, и таким образом увеличивают время нахождения в синаптической щели, а, следовательно, стимуляцию соответствующих типов рецепторов.

Один из этих представителей – **имипрамин (имизин)**, обладает выраженными антидепрессивными свойствами, механизм которых связывают с его способностью угнетать нейрональный захват норадреналина и серотонина. Это приводит к тому, что в области рецепторов накапливаются большие концентрации медиаторов. Не исключено также, что в психотропном действии имипрамина определенную роль играет его центральное М-холиноблокирующее действие, а также угнетение центральных гистаминовых H_1 -рецепторов. Кроме того, высказывается предположение, что антидепрессивное действие препарата может быть связано со снижением плотности в ЦНС серотониновых $5-HT_2$ - и $5-HT_3$ -рецепторов, а также α -адренорецепторов.

Наряду с центральными эффектами, имипрамин обладает некоторыми периферическими – М-холиноблокирующим (атропиноподобным), α_1 -адреноблокирующим, спазмолитическим (папавериноподобным) и отчетливым противогистаминным действием.

Амитриптилин по строению напоминает имипрамин. Фармакодинамика и фармакокинетика амитриптилина и имипрамина аналогичны. Кроме того, амитриптилин превосходит имипрамин по М-холиноблокирующему и противогистаминному действию.

К трициклическим антидепрессантам относится также **пипофезин**. Отличается в положительную сторону отсутствием М-холиноблокирующих свойств. Применяют пипофезин при депрессиях легкой и средней степени тяжести.

В настоящее время созданы препараты с избирательным действием. Лечебный эффект после применения данной группы развивается через 4-12 нед. курсового назначения.

К ним относится **пароксетин** – избирательный блокатор нейронального захвата серотонина. Оказывает также анксиолитическое (транквилизирующее) действие. Обладает умеренно выраженной холиноблокирующей активностью.

Флуоксетин обладает антидепрессивной активностью, аналогичной таковой для трициклических антидепрессантов. Отличается тем, что у него отсутствует или весьма незначительно М-холино- и α_1 -адреноблокирующее действие. Кроме того, флуоксетин характеризуется низкой токсичностью. Обладает некоторой анорексигенной активностью и может применяться для лечения алиментарного ожирения.

Синтезированы также препараты, избирательно блокирующие нейрональный захват норадреналина. К ним относится **мапротилин**. По фармакологическим свойствам и показаниям к применению сходен с имипрамином. Слабо блокирует М-холино-, α -адрено- и H_1 -гистаминовые рецепторы.

Другая группа антидепрессантов представлена ингибиторами моноаминоксидазы. **МАО** – фермент, способствующий дезаминированию (разрушению) моноаминов. Угнетение активности этого фермента приводит к накоплению серотонина и норадреналина в синаптической щели и возбуждению рецепторов. Большинство препаратов этой группы блокируют МАО необратимо. В связи с этим для восстановления содержания МАО фермент должен быть синтезирован заново, что требует значительного времени (до 2 нед.). Максимальное угнетение МАО происходит через несколько часов после попадания ингибиторов в кровь. Однако клинически значимый антидепрессивный эффект развивается лишь через 7-14 дней.

Выделяют две разновидности МАО. **МАО-А** осуществляет окислительное дезаминирование серотонина, норадреналина и адреналина в ЦНС, кишечнике, печени. **МАО-В** – дофамина, тирамина, триптамина и в меньшей степени норадреналина и серотонина – в ЦНС.

Угнетение МАО под влиянием ее ингибиторов происходит не только в ЦНС, но и в периферических тканях. Кроме того, эти препараты подавляют активность не только МАО, но и ряда других ферментных систем, в том числе цитохрома Р450, что может приводить к пролонгированию действия других лекарственных препаратов, применяемых на фоне ингибиторов МАО.

На фоне действия ингибиторов МАО резко усиливается прессорный эффект симпатомиметиков (эфедрина, тирамина), в том числе пищевого происхождения (сыр, плоды авокадо, бананы, бобы,

вина, изюм, инжир, йогурт, кофе, лосось, копченая сельдь, копченое мясо, печень, пиво, сметана, соя, шоколад). Симпатомиметики, содержащиеся в этих продуктах, способствуют высвобождению из адренергических окончаний избыточных количеств норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО. При этом могут возникнуть гипертонический криз, тахикардия, аритмия, инфаркт миокарда, гипертермия, судороги. Такое взаимодействие неизбирательных ингибиторов МАО с симпатомиметиками пищевого происхождения нередко называют *“сырный криз”* или *“тираминовый синдром”*. Поэтому применение данной группы антидепрессантов требует соблюдения диеты.

В настоящее время из ингибиторов МАО в медицинской практике используют **ниаламид**. Это один из наименее эффективных антидепрессантов. Действие от применения данного препарата наступает через 12-14 дней после начала лечения. У другого представителя этой группы **трансамина** терапевтическое действие наступает несколько быстрее – через 2-7 дней.

Большее внимание привлекают препараты, обратимо ингибирующие преимущественно МАО-А. Они действуют более кратковременно, чем необратимые ингибиторы МАО. Кроме того, при их применении снижается вероятность развития “сырного криза”. К ним относится моклобемид и пипразидол.

Моклобемид проявляет умеренные тимоаналептические и отчетливые психостимулирующие свойства. У **пипразидола** М-холиноблокирующая активность отсутствует. Кроме антидепрессивного действия, препарат обладает антиоксидантной и ноотропной активностью, улучшает познавательные функции. Применяется при депрессии легкой и средней степени тяжести.

Для лечения депрессии нецелесообразно комбинировать средства, угнетающие нейрональный захват моноаминов с ингибиторами МАО, особенно неизбирательного действия, чтобы исключить возникновение токсических эффектов, таких как артериальная гипертензия, мышечная ригидность, гипертермия. Если эти два типа антидепрессантов назначают последовательно, интервал между ними должен быть не менее 1-2 недель.

Арсенал антидепрессантов в настоящее время пополнился препаратами с атипичным механизмом действия, которые лишь в небольшой степени блокируют нейрональный захват моноаминов и не снижают активность МАО. Антидепрессивное действие средств этой группы обусловлено прямой активацией рецепторов.

К ним относятся **миртазапин**, который обладает мультирецепторным механизмом действия. Он, блокируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, увеличивает выделение норадреналина и серотонина. Действие серотонина реализуется через 5-НТ₁-рецепторы, так как миртазапин является антагонистом рецепторов 2-го и 3-го типов. Стимуляция же 5-НТ₁-серотониновых рецепторов вызывает антидепрессивный, противотревожный и снотворный эффекты. С отсутствием возбуждающего влияния на 5-НТ₂- и 5-НТ₃-серотониновые рецепторы связывают низкую токсичность препарата. Кроме того, миртазапин блокирует Н₁-рецепторы гистамина.

Механизм действия **тианептина (коаксила)** связывают с увеличением обратного нейронального захвата серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. Препарат оказывает антидепрессивное и анксиолитическое действие, повышает жизненный тонус, вызывает чувство бодрости и прилива энергии без симптомов возбуждения. Улучшает внимание, память, способность к обучению. Нормализует сон, ослабляет соматические симптомы депрессии.

Тразодон и его активный метаболит проявляют свойства агонистов 5-НТ₁-серотониновых рецепторов. Он купирует как психические (аффективная напряженность, раздражительность, страх, бессонница), так и соматические проявления тревоги (сердцебиение, головная и мышечные боли, потливость). При депрессии нормализует сон.

Имеется клиническая классификация антидепрессантов, согласно которой выделяют:

1. Антидепрессанты, обладающие психостимулирующим действием:

- | | |
|--------------|--------------|
| – флуоксетин | – ниаламид |
| – трансамин | – моклобемид |

2. Антидепрессанты, обладающие седативным эффектом:

- | | |
|----------------|--------------|
| – амитриптилин | – пипофезин |
| – пароксетин | – мапротилин |
| – миртазапин | – тианептин |
| – тразодон | |

3. Антидепрессанты, обладающие седативно-стимулирующим действием:

- имипрамин
- пиразидол

Более слабым антидепрессивным действием обладает растительный антидепрессант **трава зверобоя**. Основное биологически активное вещество данного растения – гиперичин. Он оказывает бла-

гоприятное воздействие на функциональное состояние центральной и периферической нервной системы. В основе механизма действия лежит способность угнетать активность МАО-А. При применении травы зверобоя улучшается настроение, повышается умственная и физическая работоспособность, нормализуется сон.

Психостимуляторы (психотоники, психоаналептики, психоэнергезирующие средства) повышают настроение, психомоторную активность, способность к восприятию внешних раздражений. Они уменьшают чувство усталости, повышают физическую и умственную работоспособность (особенно при утомлении), временно снижают потребность во сне.

Различают психостимуляторы синтетического происхождения и растительные психостимуляторы-адаптогены.

Химически психомоторные стимуляторы можно классифицировать:

1. **Фенилалкиламины** – амфетамин.
2. **Производные пиперидина:**
 - пиридрол;
 - меридил.
3. **Производные сиднонимина** – мезокарб.
4. **Метилксантины** – кофеин.

Типичным психомоторным стимулятором является **амфетамин**. Механизм центрального действия объясняют его способностью высвобождать из пресинаптических нервных окончаний медиаторы. Выделившиеся норадреналин, дофамин и серотонин стимулируют соответствующие типы рецепторов в ЦНС. Кроме того, он несколько снижает нейрональный захват этих нейромедиаторов и ингибирует МАО. Амфетамин оказывает и некоторое прямое воздействие на адренорецепторы.

Характерным для амфетамина является его анорексигенное действие вследствие подавления активности центра голода и возбуждения центра насыщения в гипоталамусе. Препарат оказывает прямое стимулирующее влияние на центр дыхания, которое проявляется главным образом на фоне его угнетения. В данном случае амфетамин выступает в роли аналептика.

Данный лекарственный препарат действует не только на ЦНС, но и на периферическую иннервацию. Амфетамин оказывает опосредованное стимулирующее влияние на α - и β -адренорецепторы, выступая в качестве симпатомиметика. Он увеличивает выброс адреналина из надпочечников. Периферические свойства проявляются в основ-

ном в повышении АД. При длительном применении к нему развивается толерантность. Кроме того, препарат кумулирует.

У 10-15% людей прием амфетамина сопровождается парадоксальной реакцией: наблюдается угнетение психомоторной активности, сонливость, депрессия, аффекты злобы, низкая работоспособность. Поэтому перед назначением амфетамина необходимо проверить индивидуальную чувствительность пациента (вводят половину обычной дозы).

При остром отравлении амфетамином (токсические дозы лишь в 1,5-3 раза выше терапевтических) появляется тревога, перерастающая в панический страх, агрессивность и двигательное беспокойство с немотивированными действиями. Реже возникает острый психоз со слуховыми галлюцинациями, бредом и суицидальными попытками. Выражены адреномиметические симптомы – широкие зрачки, влажная кожа, сухие слизистые оболочки, гипертермия, тахикардия, аритмия, загрудинная боль, артериальная гипертензия. В тяжелых случаях развиваются судороги и кома. Терапия отравления включает промывание желудка, использование транквилизаторов и нейролептиков. Для стабилизации АД и сердечной деятельности назначают нитроглицерин или нифедипин, α -адреноблокаторы (тропафен, фентоламин), α, β -адреноблокаторы (лабеталол), клонидин (клофелин) или натрия нитропруссид. Острые нарушения мозгового кровообращения купируют с помощью ницерголина или нимодипина. При аритмии целесообразно использование лидокаина и магния сульфата. Элиминацию амфетамина можно ускорить подкислением мочи (кислота аскорбиновая, аммония хлорид).

Амфетамин относят к классу галлюциногенов, вызывающих психическую зависимость. Симптомы эйфории: прилив сил, потребность в активной и энергичной деятельности, обманчивое ощущение заметно повышенной работоспособности в сочетании со значительно менее выраженным улучшением объективных показателей деятельности или отсутствием такового улучшения. Психостимуляция длится несколько часов и сменяется подавленным настроением. В дальнейшем развивается галлюцинаторно-параноидальный психоз с высказыванием бредовых идей, стереотипными зрительными, слуховыми и тактильными галлюцинациями.

Производное амфетамина под названием “экстази” стал популярным в молодежной среде благодаря ложной идее об усилении с его помощью интуиции и самосознания. Этот галлюциноген, подавляя функцию серотонинэргических нейронов ЦНС, вызывает возбужде-

ние, галлюцинации, панику, гипертермию, тахикардию, мышечную боль.

В медицинской практике амфетамин может использоваться при нарколепсии, невротических субдепрессиях, для повышения работоспособности при утомлении (при возможности последующего полноценного отдыха, так как психостимулирующий эффект амфетамина сопровождается большой затратой энергетических ресурсов организма), в качестве analeptika при отравлении веществами наркотического типа действия. Для снижения аппетита амфетамин применять нецелесообразно, так как он вызывает возбуждение, повышение АД и является потенциально опасным препаратом в отношении развития лекарственной зависимости.

Аналогичны амфетамину по влиянию на ЦНС производные пиперидина **пиридрол** и **меридил**. По стимулирующей активности пиридрол не уступает амфетамину. Меридил действует слабее. Несомненным преимуществом данных препаратов является отсутствие у них нежелательных периферических адреномиметических эффектов. В частности, в отличие от амфетамина они практически не влияют на сердечно-сосудистую систему.

Активным психомоторным стимулятором является **мезокарб**, который при курсовом применении через 2-3 дня оказывает мягкое психостимулирующее действие без начальной эйфории и последующего медиаторного истощения. Механизм действия данного лекарственного средства связан с его центральным симпатомиметическим действием. То есть он увеличивает количество норадреналина в синаптической щели, что приводит к стимуляции соответствующих рецепторов. По сравнению с амфетамином у мезокарба отсутствует выраженный периферический симпатомиметический эффект. Это проявляется в относительно стабильной гемодинамике. Препарат лишен анорексигенных свойств. В вечерние часы мезокарб принимать не следует, так как это может нарушить сон.

Производные ксантина. Ксантин – окисленный пурин, аналог мочевой кислоты. В медицинской практике используют несколько производных ксантина: **кофеин** (1,3,7-триметилксантин), **теофиллин** (1,3-диметилксантин), **теобромин** (3,7-диметилксантин). Химические структуры метилксантинов представлены на рисунке 2.

Диметилксантины (теофиллин, теобромин) плохо растворимы в воде, поэтому из них готовят твердые (порошок, таблетки) или мягкие (свечи) лекарственные формы, которые назначают в качестве миотропных спазмолитиков, бронхорасширяющих, мочегонных, кар-

диотонических, антиагрегантных средств. Также они входят в состав большого количества комбинированных препаратов (“теофедрин”, “теминал”, “теоверин”, “теодибаверин”). Водорастворимую соль теофиллина – **аминофиллин (эуфиллин)**, кроме того, выпускают в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

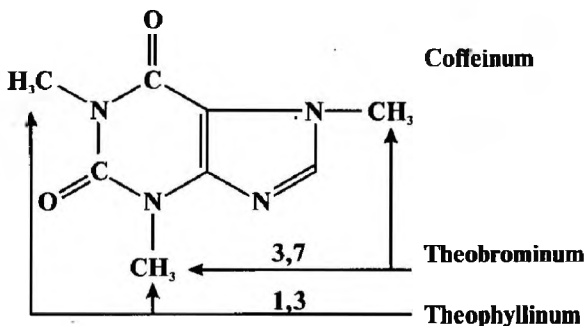


Рис. 2. Химические структуры метилксантинов

Из ксантинов свойствами психомоторных стимуляторов обладает только **кофеин**. Он является алкалоидом (содержится в листе чайного куста, семенах кофе, семенах шоколадного дерева, листе парагвайского чая мате, орехе кола, семенах бразильского кустарника гуарана). У кофеина сочетаются психостимулирующие и аналептические свойства. Особенно выражено у него прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга. Кофеин стимулирует психическую деятельность, повышает умственную и физическую работоспособность, двигательную активность, укорачивает время реакций. После его приема появляется бодрость, временно устраняются или снижаются утомление, сонливость.

Аналептическая активность связана с влиянием кофеина на центры продолговатого мозга. Он оказывает прямое стимулирующее влияние на дыхательный центр. Возникает учащение и углубление дыхания, что особенно отчетливо проявляется при угнетении этого центра. Кроме того, кофеин возбуждает сосудодвигательный центр и центры блуждающих нервов.

Значительное место в фармакодинамике кофеина занимает его влияние на сердечно-сосудистую систему. Оно складывается из периферических и центральных эффектов. Так, кофеин оказывает прямое стимулирующее влияние на миокард, вызывая тахикардию. Однако одновременно возбуждаются центры блуждающих нервов, стремясь

вызвать брадикардию. Поэтому конечный эффект у конкретного человека будет зависеть от преобладания того или иного влияния.

Центральный и периферический компоненты в действии кофеина имеются и в отношении сосудистого тонуса. Стимулируя сосудодвигательный центр, кофеин повышает тонус сосудов, приводя к гипертензии, а при непосредственном влиянии на гладкие мышцы сосудов ослабляет их тонус, что должно обусловить снижение артериального давления. Таким образом, на фоне введения кофеина АД изменяется неоднозначно, так как оно зависит от кардиотропного, центрального и прямого сосудистого эффектов препарата.

Кроме того, кофеин оказывает неоднозначное влияние на разные сосудистые области. Например, коронарные сосуды чаще всего расширяются благодаря прямому спазмолитическому эффекту. Вместе с тем, мозговые сосуды несколько тонизируются, что обусловлено центральным действием кофеина и объясняет его благоприятное влияние при мигрени.

В небольшой степени кофеин повышает диурез, что связано со снижением реабсорбции в почечных канальцах ионов натрия и воды. Кроме того, кофеин расширяет сосуды почек и повышает фильтрацию в почечных клубочках.

Основной обмен кофеин усиливает. Стимулируется гликогенолиз, вызывая гипергликемию. Повышается липолиз (содержание свободных жирных кислот в плазме увеличивается). В больших дозах кофеин вызывает освобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников.

Из всего вышеизложенного можно сформулировать следующие стороны действия кофеина:

I. Центральное действие:

- Психостимулирующее – усиливает процессы возбуждения в коре головного мозга;
- Аналептическое – возбуждает центры продолговатого мозга (дыхательный, сосудодвигательный, центры блуждающих нервов).

II. Периферическое действие:

- Кардиотоническое действие – прямое влияние на миокард (повышение силы, частоты сердечных сокращений, возбудимости);
- Прямое спазмолитическое влияние на гладкую мускулатуру;
- Диуретическое действие – снижение реабсорбции ионов натрия и воды, повышение фильтрации;

- Антиагрегантное действие;
- Стимулирующее влияние на обмен веществ:
 - активизирует гликогенолиз (вызывает гипергликемию);
 - повышает липолиз (увеличивает содержание свободных жирных кислот);
 - вызывает освобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников (в больших дозах).

Наблюдаемые при применении кофеина эффекты связывают с накоплением цАМФ. Имеются сведения о том, что кофеин блокирует аденозиновые (пуриновые) A_1 -рецепторы, что приводит к активации аденилатциклазы и увеличению синтеза цАМФ. В больших дозах происходит угнетение фосфодиэстеразы (ФДЭ) и нарушение в связи с этим процесса распада цАМФ (см. рис. 3).



Рис. 3. Механизм действия кофеина

При длительном применении кофеина развивается маловыраженное привыкание. Кроме того, возможно возникновение психической зависимости – теизм.

Кофеин входит в состав многих комбинированных препаратов в сочетании с ненаркотическими анальгетиками (препараты “Цитрамон”, “Пирамеин”) и алкалоидами спорыньи (таблетки “Кофетамин”).

Синтетические психостимуляторы – средства однократного или короткого использования в чрезвычайной обстановке, когда риск невыполнения нагрузки в предельном темпе выше опасности приема данных препаратов, а также имеется возможность полноценного отдыха и питания для восстановления энергетического фона. В связи с

такой узкой клинической направленностью они не используются для восстановления работоспособности у широкого круга больных. Растительные психостимуляторы обладают более мягким действием и не вызывают такого истощения нервной деятельности.

Адаптогены – собирательное понятие, относящееся к группе лекарственных средств, помогающих организму лучше приспособиться к неблагоприятным условиям окружающей среды, повышающих устойчивость к физическим и умственным нагрузкам, особенно на фоне утомления, а также к некоторым инфекционным заболеваниям. Иными словами, адаптогены способствуют проявлению адаптации – универсальной реакции организма на воздействие факторов окружающей среды, процессу приспособления организма к изменяющимся условиям окружающей среды в пределах нормальных гомеостатических особенностей реагирования. Данная группа препаратов более эффективна при длительном применении в малых дозах. Профиль действия адаптогенов представлен на рисунке 4.

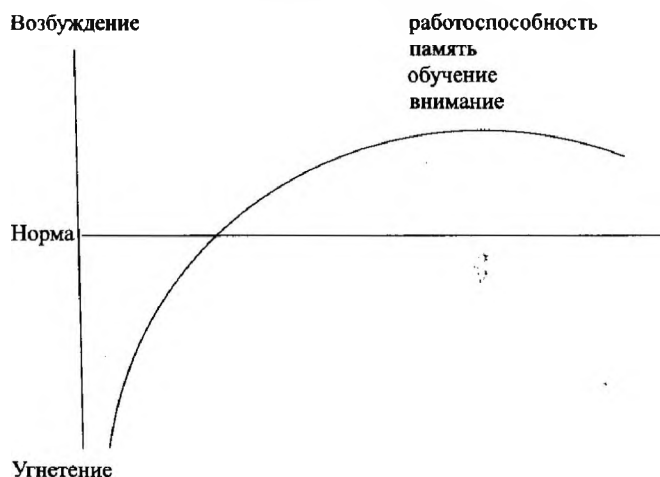


Рис. 4. Профиль действия адаптогенов

Основоположником учения об адаптогенах считается Н.В. Лазарев, который сформулировал концепцию о *состоянии неспецифического повышения сопротивляемости организма (СНПС)*, которая и явилась теоретической основой данного учения.

Адаптогены представлены средствами растительного, животного, минерального происхождения, а также синтетическими препаратами. Применяемые адаптогенные препараты представлены в таблице 1.

Источники и препараты адаптогенов

Источник	Препараты
<i>Растительные</i>	
корень жень-шеня	настойка жень-шеня, гинсана, геримакс женьшень, “геримакс женьшень актив”, доппельгерц женьшень
плоды лимонника китайского	настойка лимонника
корень аралии маньчжурской	настойка аралии, сапарал
корень элеутерококка колючего	жидкий экстракт элеутерококка
корень левзеи сафлоровидной	жидкий экстракт левзеи, экдистен
корень родиолы розовой	жидкий экстракт родиолы
<i>Животные</i>	
панты марала, изюбра, пятнистого оленя	пантокрин, кропанол
панты северного оленя	рантарин
маточное пчелиное молочко	апилак
<i>Минеральные</i>	
	мумие
<i>Синтетические</i>	
Синтез	бендазол (дибазол), левамизол, оксиэтиламмония метилфеноксиацетат (трекрезан)

Адаптогены:

- повышают не темп физической работы, а ее объем и предел, отодвигают наступление утомления, ускоряют восстановление сил после тяжелой работы, улучшают координацию движений и выносливость мышц при длительных нагрузках;
- улучшают показатели умственной деятельности, повышая краткосрочную и долгосрочную память, внимание, обучаемость, силу и подвижность процессов возбуждения и тормо-

жения (особенно на фоне утомления и у больных со слабостью процессов торможения);

- обладают слабым психостимулирующим эффектом;
- увеличивают образование энергии, так как усиливают гликолиз и окисление липидов, способствуют раннему включению аэробных процессов окисления, стабилизируют ультраструктуру митохондрий, повышают сопряженность окисления и фосфорилирования; в итоге обогащают макроэргическими фосфатами мозг, сердце, печень, скелетные мышцы;
- стимулируют продукцию гликогена в печени и скелетных мышцах;
- препятствуют развитию стадий тревоги и истощения общего адаптационного синдрома;
- активируют ретикулярную формацию среднего мозга и кору больших полушарий, снижают возбудимость синхронизирующей таламокортикальной системы;
- стимулируют синтез ДНК, РНК, белка, мембранных фосфолипидов, улучшают процессы регенерации;
- увеличивают секреторную функцию коры надпочечников и щитовидной железы.

Принято считать, что в основе механизма действия адаптогенов лежит способность стимулировать ось “гипоталамус – гипофиз – надпочечники”. Это приводит к усилению продукции стероидных гормонов, которые, обладая многогранным влиянием на организм, обеспечивают вышеперечисленные эффекты адаптогенов.

Адаптогены обладают следующими свойствами:

- относительная безвредность;
- неспецифичность эффектов;
- иммунорегулирующее действие.

Препараты оказывают регулирующее влияние – нормализуют функции независимо от исходного патологического фона. Так, адаптогены могут способствовать устранению гипер- и гипогликемии, лейкоцитоза и лейкопении, эритроцитоза и анемии.

В качестве адаптогенов чаще используют средства растительного происхождения, из которых готовят галеновые препараты – настойки и жидкие экстракты, назначают их по 20-40 капель. Адаптогены применяют в первой половине дня при апатии, астении, депрессии, хронической артериальной гипотензии. Они показаны также здоровым людям в период интенсивных тренировок и напряженной умственной работы.

Несмотря на относительную безвредность данных лекарственных средств, их следует с осторожностью применять людям с артериальной гипертензией, возбуждением, бессонницей, лихорадкой.

Ноотропные средства (усилители когнитивных функций, психо-метаболические стимуляторы) включают вещества, которые активируют высшие интегративные функции головного мозга. Основным проявлением действия этих препаратов является способность оказывать благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении (*мнемотропное действие*).

Показаниями к применению ноотропов являются: посттравматические поражения головного мозга; старческая деменция; болезнь Альцгеймера; мнестические нарушения при алкоголизме, нейроинфекциях; олигофрения; детский церебральный паралич; невротические состояния, тяжелый стресс с переутомлением, нарушением психической адаптации; головокружение; коматозные состояния сосудистой, токсической или травматической этиологии; атеросклероз сосудов головного мозга; дисциркуляторная и гипертоническая энцефалопатия; мозговой инсульт и его последствия.

Многие ноотропы обладают выраженной антигипоксической, а также противосудорожной активностью.

Механизмы действия ноотропных средств:

- улучшение биоэнергетики головного мозга – повышают синтез АТФ и цАМФ, утилизацию глюкозы, интенсифицируют гликолиз и аэробное дыхание, способствуют росту активности аденилатциклазы;
- повышение синтеза и выделения нейромедиаторов – активируют синтез, освобождение и оборот дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ингибируют МАО, увеличивают образование β -адрено-, холинорецепторов и нейрональный захват холина;
- повышение синтеза белка и мембранных фосфолипидов – происходит улучшение регенерации нейронов, активируется их геном и повышается синтез информационных нейропептидов, интенсифицируется обмен фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина;
- улучшение мозгового кровотока и гемореологических показателей – ноотропы расширяют мозговые сосуды, улучшают кровоток в зонах ишемии мозга, препятствуют развитию ее отека, блокируют агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, улучшают эластичность эритроцитов и микроциркуляцию;

- антиоксидантное действие – данная группа препаратов, ингибируя свободно-радикальное окисление, защищает от деградации фосфолипиды мембран нейронов.

В медицинской практике широко используются ноотропные средства, производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК выполняет в ЦНС две функции – тормозного медиатора, а также метаболита центральной нервной системы (см. рис. 5).

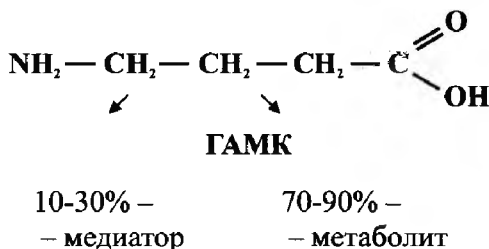


Рис. 5. Роль ГАМК в ЦНС

Гамма-аминомасляная кислота через гематоэнцефалический барьер не проходит, поэтому не может использоваться как лекарственный препарат. Поэтому на основе ГАМК созданы лекарственные средства, которые являются эффективными метаболическими стимуляторами ЦНС. К таким препаратам относятся: **пирацетам, фезам** (комбинированный препарат, содержащий пирацетам и циннаризин), **аминалон, нооклерин, фенибут**.

Кроме того, к группе ноотропов относятся также производные ряда витаминов: **пириитиол** (состоит из двух молекул витамина B₆, соединенных дисульфидным мостиком), **гопантеновая кислота (пантогам)** (остаток ГАМК включен в структуру пантотеновой кислоты), **никотиноил гамма-аминомасляная кислота (никамилон)** (сочетание молекул ГАМК и никотиновой кислоты).

На высшую нервную деятельность и психику здорового человека эти препараты влияют мало. Ноотропные средства оказывают лечебное действие только при длительном курсовом применении. Кроме того, эффективность терапии зависит от возраста пациента: чем он моложе, тем лучше ответ на лечение.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Антидепрессанты</i>		
Имипрамин (Imipraminum) (Имизин)	Внутрь 0,025-0,05; в/м 0,025	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025; ампулы по 2 мл 1,25% раствора
Амитриптилин (Amitriptylinum)	Внутрь 0,025-0,05; в/м и в/в 0,025-0,04	Таблетки по 0,025; ампулы по 2 мл 1% раствора
Пипофезин (Pipofezinum) (Азафен)	Внутрь 0,025-0,05	Таблетки по 0,025
Пароксетин (Paroxetinum)	Внутрь 0,02-0,05	Таблетки по 0,02 и 0,03
Флуоксетин (Fluoxetinum)	Внутрь 0,02	Капсулы по 0,02
Мапротилин (Maprotilinum)	Внутрь 0,05-0,3; в/в 0,05-0,15	Драже по 0,01, 0,025 и 0,05; ампулы по 2 мл 1,25% раствора
Ниаламид (Nialamidum)	Внутрь 0,025-0,01	Таблетки, драже по 0,025
Моклобемид (Moclobemidum)	Внутрь 0,3-0,6	Таблетки по 0,15 и 0,3
Пиразидол (Pirazidolum)	Внутрь 0,075-0,15	Таблетки по 0,025 и 0,05
Миртазапин (Mirtazapinum)	Внутрь 0,015-0,045	Таблетки по 0,015, 0,03 и 0,045
Тианептин (Tianeptinum) (Коаксил)	Внутрь 0,0125-0,0375	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0125
<i>Психостимуляторы</i>		
Амфетамин (Amphetaminum) (Фенамин)	Внутрь 0,01	Таблетки по 0,01
Меридил (Meridilum)	Внутрь 0,01-0,015	Таблетки по 0,01

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Мезокарб (Mesocarbium) (Сиднокарб)	Внутрь 0,005-0,025	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,025
Кофеин (Coffeinum)	Внутрь 0,05-0,1	Порошок
Кофеин бензоат натрия (Coffeinum-natrium benzoas)	Внутрь и п/к 0,1-0,2	Порошок; таблетки по 0,1 и 0,2; ампулы по 1 и 2 мл и шприц-тюбики по 1 мл 10% и 20% растворов
<i>Психостимуляторы-адаптогены</i>		
Настойка женьшеня (Tinctura Ginsengi)	Внутрь 20-40 кап	Флаконы по 50 мл
Экстракт элеутерококка жидкий (Extractum Eleutherococci fluidum)	Внутрь 20-40 кап	Флаконы по 50 мл
Пантокрин (Pantocrinum)	Внутрь 25-40 кап	Флаконы по 30 и 50 мл
<i>Ноотропные средства</i>		
Пирацетам (Piracetamum)	Внутрь, в/м и в/в 0,4-1,2	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2; капсулы по 0,4; ампулы по 5 мл 20% раствора
Фенибут (Phenylbutum)	Внутрь 0,25-0,5	Таблетки по 0,25
Пиритинол (Pyritinolum)	Внутрь 0,1-0,2	Драже по 0,1

Лекция № 8

НАРКОТИЧЕСКИЕ И НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Боль – это субъективное неприятное ощущение, вызванное угрозой повреждения или повреждением тканей, сопровождающееся изменением двигательной, вегетативной и эмоциональной сфер организма для защиты от повреждения (*согласно публикации в журнале «Pain» от 1979 г.*).

Для того чтобы определить важнейшее значение боли в физиологии человека, достаточно задаться простым вопросом: чем же является способность организма человека испытывать боль – его достоинством или недостатком? Ответ вполне конкретен – достоинством, поскольку острое болевое ощущение возникает при различных повреждающих воздействиях и имеет сигнальное значение для организма. Иными словами, *с точки зрения физиологии, острая боль является важным защитно-приспособительным механизмом, указывающим на различные «поломки» в организме, сформированным в ходе эволюции с главной целью – выжить, уцелеть.* Легко понять, что без боли живой организм не мог бы адекватно реагировать на повреждения, а значит, не мог бы нормально существовать.

Так, например, в медицине описаны случаи врожденной нечувствительности к боли (невропатия врожденная сенсорная) – редкого аутосомно-рецессивного заболевания, при котором людям, вследствие определенных генетических нарушений, с рождения не знакомо чувство боли. Для этих людей характерны частые переломы, ушибы внутренних органов, многие из которых они наносят сами себе. Известны случаи, когда дети, страдающие этим заболеванием, еще в раннем возрасте съедали собственные языки и губы, т.к. просто не понимали, что они делают, не испытывая при этом боли. Наконец, больные с врожденной нечувствительностью к боли без постоянного медицинского контроля зачастую погибают в раннем возрасте из-за возникающих травм и повреждений.

Тем не менее, несмотря на всю свою филогенетическую важность боль, являясь симптомом патологии, причиняет людям тяжелые психоэмоциональные страдания, а иногда сама становится патологическим состоянием. Боль может оказывать патологическое воздействие на организм с развитием повреждений в сердечно-сосудистой системе и внутренних органах, дистрофии тканей, нарушением деятельно-

сти нервной, эндокринной и иммунной систем. Сильнейшая и длительная боль может вызвать тяжелый шок, хроническая боль может быть причиной инвалидизации. Если патологическая боль возникает вторично (при тяжелых соматических заболеваниях, при злокачественных образованиях и др.), то нередко, доставляя мучительные страдания больному, она заслоняет собой основную болезнь. Учитывая вышесказанное, борьба с болью является одной из важных задач современной медицины.

Классификация боли

I. По значению

1. *Физиологическая* – боль, имеющая адаптивное значение, сформирована в филогенезе для того, чтобы уцелеть.
2. *Патологическая* – боль, имеющая дезадаптивное значение, носящая характер типового патологического процесса, часто приобретающая характер самостоятельной болезни, заслоняя основное заболевание.

II. По характеру

1. *Хроническая* (практически всегда патологическая).
2. *Острая* (может быть и физиологической, и патологической):
 - *Первичная* (локализованная) – первичная альтаерация при воспалении (лезвие, игла);
 - *Вторичная* (нелокализованная) боль может быть вызвана медиаторами воспаления, повреждениями самого нерва.

III. По локализации

1. *Местная* – афферентация идет непосредственно с места повреждения, и боль совпадает с местом поражения.
2. *Проекционная боль* отмечается далеко от локализации патологического процесса, обычно она распространяется в зону иннервации, например стреляющая боль в ногах при спинной сухотке, фантомная боль (в удаленной конечности).
3. *Иррадирующая (или рефлекторная) боль* возникает в результате передачи импульса с одной ветви нерва на другую (или в центральной нервной системе и ганглиях с одного нейрона на другой), в результате чего в зоне иннервации последней ощущается боль.

IV. По происхождению

1. *Ноцигенная (соматическая) боль* возникает при раздражении кожных ноцицепторов, ноцицепторов глубоких тканей или внутренних органов тела, возникающие при этом импульсы,

следуя по классическим анатомическим путям, достигают высших отделов нервной системы и отображаются сознанием, формируется ощущение боли.

2. *Нейрогенная боль* возникает вследствие повреждения периферической или центральной нервной системы и не объясняется раздражением ноцицепторов (ощущение боли возникает даже в здоровом органе).
3. *Психогенная боль*. Широко известно, что личность пациента формирует болевое ощущение. Оно усилено у истерических личностей, и более точно отражает реальность у пациентов нестероидного типа.

V. По качеству

- Стреляющие, рвущие, пульсирующие, сжимающие, режущие, колющие и др. (в зависимости от фантазии пациента).

Механизмы восприятия, проведения и контроля боли

За восприятие и проведение боли в организме отвечает так называемая **ноцицептивная система**. В общем виде механизм проведения боли можно представить следующим образом (рис. 1 и 2).

При раздражении болевых рецепторов (ноцицепторов), локализованных во многих органах и тканях (кожа, сосуды, ткани внутренних органов, скелетные мышцы, надкостница и др.), возникает поток болевых импульсов, которые по афферентным волокнам поступают в задние рога спинного мозга (рис. 2). Афферентные волокна бывают двух типов: А-дельта волокна и С-волокна.

А-дельта волокна являются миелинизированными, а значит, быстропроводящими (скорость проведения импульсов – 6-30 м/с). Они возбуждаются высокоинтенсивными механическими (булавочный укол) и иногда термическими раздражениями кожи. Имеют скорее информационное значение для организма (отдернуть руку, отпрыгнуть). Анатомически А-дельта ноцицепторы представлены свободными нервными окончаниями, разветвленными в виде дерева. Они располагаются преимущественно в коже и в обоих концах пищеварительного тракта. Находятся они также и в суставах. Трансмиттер (передатчик нервного сигнала) А-дельта волокон остается неизвестным. А-дельта волокна отвечают за передачу острой боли.

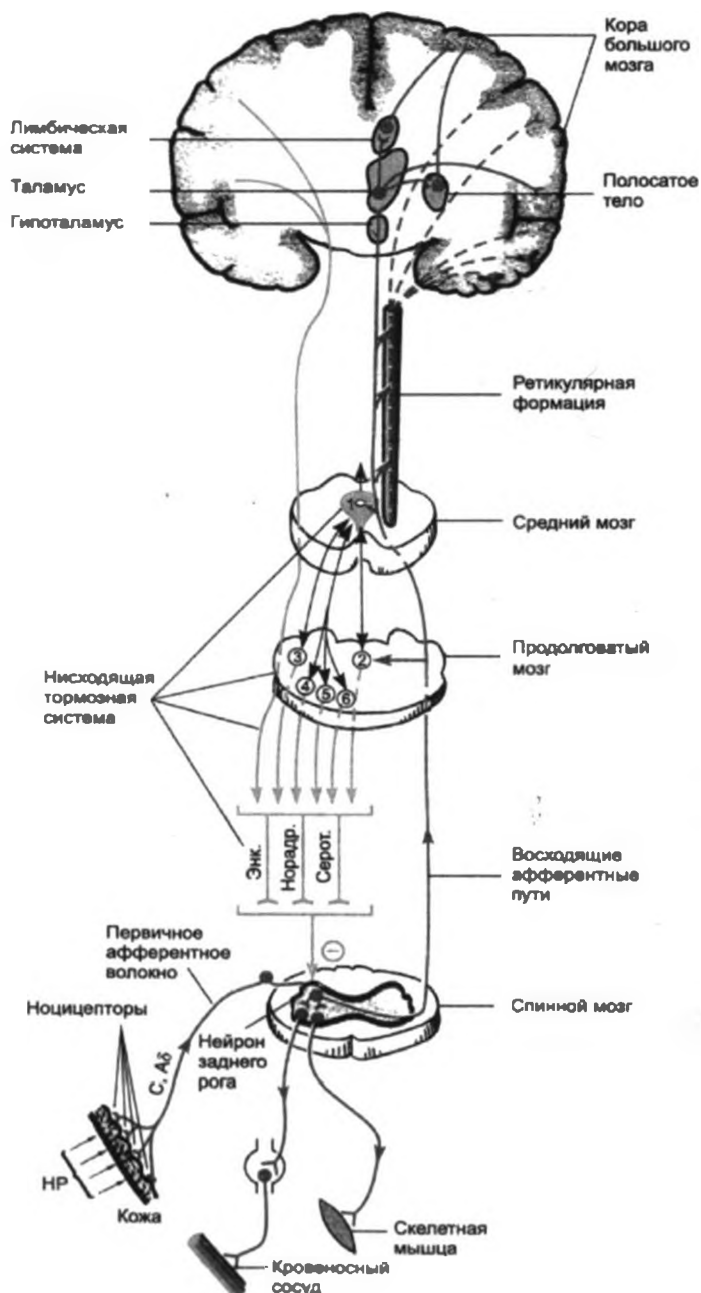
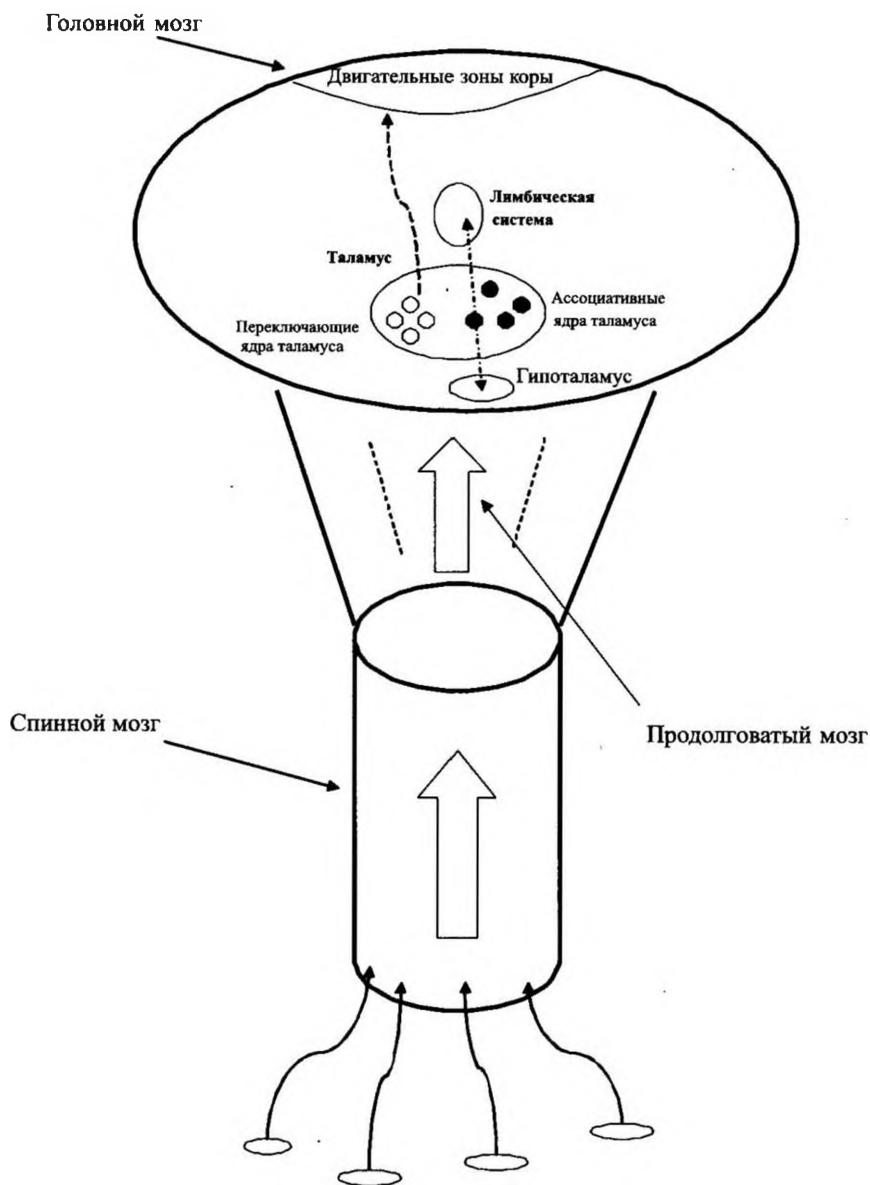


Рис. 1. Строение ноцицептивной системы



Болевые рецепторы (кожа, ткани внутренних органов, надкостница и т.д.)

Рис. 2. Механизм восприятия и проведения боли

С-волокна – немиелинизированные, проводят мощные, но медленные потоки импульсации (со скоростью 0,5-2 м/с). Эти афферентные волокна представлены плотными некапсулированными гломерулярными тельцами. Они являются полимодальными ноцицепторами, поэтому реагируют как на механические, так на температурные и химические раздражения. Они активируются химическими веществами, возникающими при повреждении тканей, являясь одновременно и хеморецепторами, считаются оптимальными тканеповреждающими рецепторами. Считается, что они предназначены для восприятия вторичной острой и хронической боли. С-волокна распределяются по всем тканям за исключением центральной нервной системы. Волокна, имеющие рецепторы, воспринимающие повреждения тканей, содержат субстанцию Р, выступающую в качестве трансммитера.

В задних рогах спинного мозга происходит переключение сигнала с афферентного волокна на вставочный нейрон, с которого, в свою очередь, импульс ответвляется, возбуждая мотонейроны. Данное ответвление сопровождается двигательной реакцией на боль – отдернуть руку, отпрыгнуть и т.д. Со вставочного нейрона поток импульсов, поднимаясь далее по ЦНС, проходит через продолговатый мозг, в котором находится ряд жизненно важных центров: дыхательный, сосудодвигательный, центры блуждающего нерва, центр кашля, рвотный центр. Именно поэтому боль зачастую имеет вегетативное сопровождение – сердцебиение, потоотделение, скачки артериального давления, слюнотечение и т.д.

Далее болевой импульс достигает таламуса. Таламус является одним из ключевых звеньев передачи болевого сигнала. В нем находятся так называемые переключающие (ПЯТ) и ассоциативные ядра таламуса (АЯТ). Они имеют определенный, достаточно высокий порог возбуждения, который могут преодолеть далеко не все болевые импульсы. Это имеет очень важное физиологическое значение, ведь иначе мы бы чувствовали боль от любого малейшего раздражения. Тем не менее, если импульс достаточно сильный, он вызывает деполаризацию клеток ПЯТ, импульсы от них поступают в двигательные зоны коры головного мозга, определяя само ощущение боли. Такой путь проведения болевых импульсов называет **специфическим**. Он обеспечивает сигнальную функцию боли – организм воспринимает факт возникновения боли.

В свою очередь, активация АЯТ обуславливает попадание импульсов в лимбическую систему и гипоталамус, обеспечивая эмоциональную окраску боли (**неспецифический путь проведения боли**).

Именно из-за этого пути проведения боли она доставляет людям психоэмоциональные страдания. Кроме того, люди могут описывать боль: острая, пульсирующая, колющая, ноющая и т.д., что определяется уровнем воображения и типом нервной системы человека.

На всем протяжении ноцицептивной системы присутствуют элементы **антиноцицептивной системы**, которая призвана подавлять болевые ощущения. В механизмах развития анальгезии, подконтрольным антиноцицептивной системе, участвуют серотонинэргическая, ГАМК-эргическая и, в наибольшей степени, – опиоидная система (рис. 3). Функционирование последней реализуется за счет белковых трансммиттеров – энкефалинов, эндорфинов – и специфических для них опиоидных рецепторов.



Рис. 3. Локализация элементов опиоидной системы

Энкефалины (мет-энкефалин – $\text{H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH}$, лей-энкефалин – $\text{H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH}$ и др.) впервые были выделены в 1975 г. из мозга млекопитающих. По своей химической структуре относятся к классу пентапептидов, имея очень близкое строение и молекулярную массу. Энкефалины являются нейромедиаторами опиоидной системы, функционируют на всем ее протяжении от ноцицепторов и афферентных волокон до структур головного мозга.

Эндорфины (β -эндорфин и динорфин) – гормоны, продуцируемые кортикотропными клетками средней доли гипофиза. Имеют более сложное строение и большую молекулярную массу, чем энкефалины. Так, β -эндорфин синтезируется из β -липотропина, являясь, по сути, 61-91 аминокислотной частью этого гормона.

Энкефалины и эндорфины, стимулируя опиоидные рецепторы, осуществляют физиологическую антиноцицепцию, причем энкефалины следует рассматривать как нейромедиаторы, а эндорфины – как гормоны.

Опиоидные рецепторы – класс рецепторов, которые, являясь мишенями для эндорфинов и энкефалинов, участвуют в реализации эффектов антиноцицептивной системы. Их название произошло от опия – высушенного млечного сока мака снотворного, известного с древних времен источника наркотических анальгетиков (см. ниже). Выделяют 3 основных типа опиоидных рецепторов: μ - (мю), δ - (дельта) и κ - (каппа). Их локализация и эффекты, возникающие при их возбуждении, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Типы опиоидных рецепторов

Тип рецептора	Локализация	Эффект, возникающий при возбуждении
μ -(мю)	1. Антиноцицептивная система (см. рис. 3) 2. Кора головного мозга 3. Дыхательный центр 4. Центр кашля 5. Рвотный центр 6. Гипоталамус 7. Гипофиз 8. Желудочно-кишечный тракт	1. Анальгезия (спинальная супраспинальная), эйфория, пристрастие 2. Торможение коры, сонливость. Косвенно – брадикардия, миоз. 3. Угнетение дыхания 4. Угнетение кашлевого рефлекса 5. Стимуляция рвотного центра 6. Угнетение центра терморегуляции 7. Ослабление выработки гонадотропных гормонов и усиление выработки пролактина и антидиуретического гормона 8. Снижение перистальтики, спазм сфинктеров, ослабление секреции желез

Тип рецептора	Локализация	Эффект, возникающий при возбуждении
δ- (дельта)	1. Антиноцицептивная система 2. Дыхательный центр	1. Анальгезия 2. Угнетение дыхания
κ- (каппа)	1. Антиноцицептивная система	1. Анальгезия, дисфория

Механизм передачи сигнала в опиоидной системе можно представить следующим образом (рис. 4).

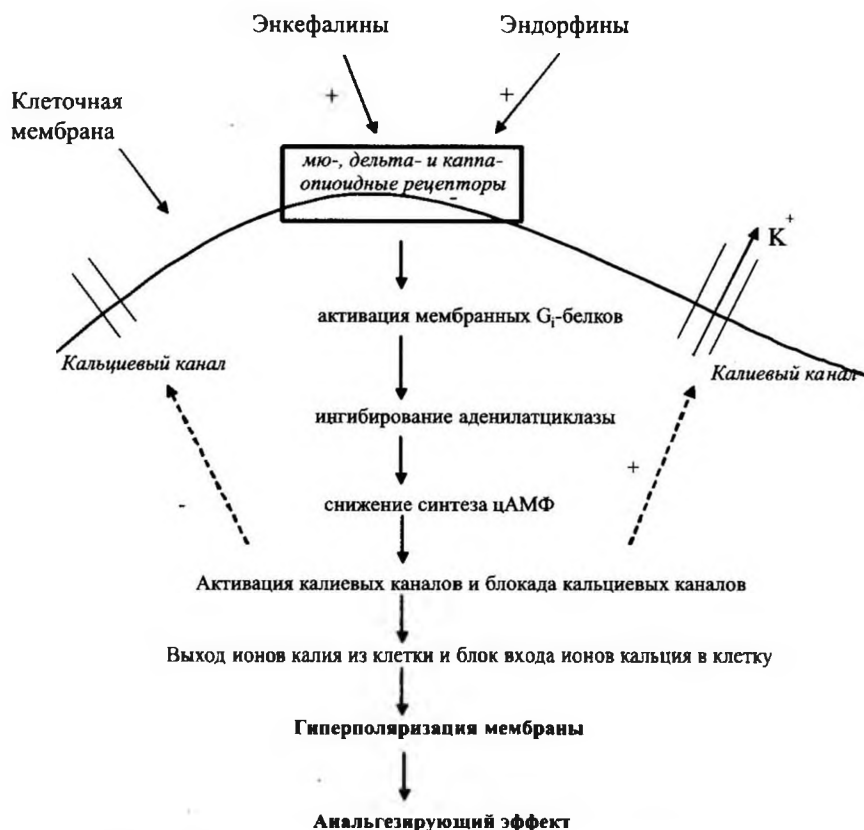


Рис. 4. Механизм передачи сигнала в опиоидной системе

Энкефалины и эндорфины, стимулируя опиоидные рецепторы, вызывают активацию связанного с этими рецепторами G_i-белка. Дан-

ный белок ингибирует фермент аденилатциклазу, которая в обычных условиях способствует синтезу цАМФ. На фоне ее блокады количество цАМФ внутри клетки снижается, что приводит к активации мембранных калиевых каналов и блокаде кальциевых каналов. Как известно, калий – это внутриклеточный ион, кальций – внеклеточный ион. Указанные изменения в работе ионных каналов обуславливают выход ионов калия из клетки, притом что кальций внутрь клетки войти не может. В результате заряд мембраны резко снижается, и развивается гиперполяризация – состояние, при котором клетка не воспринимает и не передает возбуждение. Как следствие – подавление ноцицептивной импульсации.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотические анальгетики – вещества растительного и синтетического происхождения, избирательно подавляющие восприятие боли, повышающие толерантность к боли, уменьшающие эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли и вызывающие лекарственную зависимость.

Препараты данной группы оказывают свое анальгетическое действие через опиоидные элементы антиноцицептивной системы, поэтому, прежде чем приступить к описанию конкретных препаратов, необходимо четко определить *принципиальный механизм обезболивающего действия наркотических анальгетиков*. Его можно разделить на два уровня: механизм клеточного действия и механизм системного действия.

Механизм клеточного действия наркотических анальгетиков заключается в их способности стимулировать опиоидные рецепторы. Это последовательно приводит к активации G_i -белка (см. рис. 4), ингибированию аденилатциклазы, уменьшению внутриклеточной концентрации цАМФ, активации калиевых и блокаде кальциевых каналов, выходу из клетки ионов калия, развитию гиперполяризации. То есть наркотические анальгетики действуют подобно эндогенным энкефалинам и эндорфинам.

Гиперполяризация клеток ноцицептивной системы на уровне *механизма системного действия* обуславливает резкое повышение порога возбудимости этих клеток, и в первую очередь – переключающих и ассоциативных ядер таламуса (см. рис. 5 и 6).

Порог возбудимости – это, по сути, интервал между зарядом мембраны в состоянии покоя и зарядом мембраны, соответству-

ющим критическому уровню дополяризации (рис. 5). Напомним, что проведение болевого импульса возможно только при достижении критического уровня деполяризации, когда на клеточных мембранах открываются быстрые потенциалзависимые натриевые каналы, обеспечивающие вход натрия внутрь клетки и деполяризацию мембраны. В свою очередь, порог возбудимости может быть преодолен только за счет энергии раздражителя, которая обеспечивает медленный входящий ток натрия. Если сила раздражителя недостаточна для достижения критического уровня деполяризации, то деполяризация не наступает, болевой импульс не проводится.

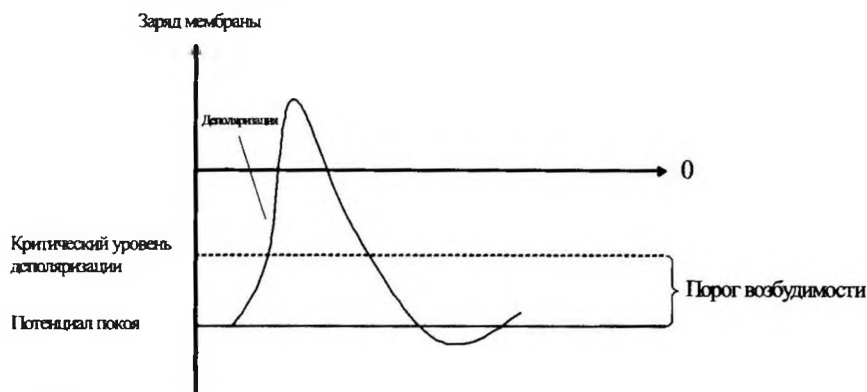


Рис. 5. Электрофизиология болевых импульсов

На фоне гиперполяризации мембран клеток ноцицептивной системы, вызванной клеточным действием наркотических анальгетиков, интервал между потенциалом покоя и критическим уровнем деполяризации (т.е. порог возбудимости) существенно увеличивается, и теперь приходящие болевые импульсы не могут его преодолеть, а значит, не вызывают деполяризации ядер таламуса и дальнейшего проведения возбуждения в вышележащие отделы ЦНС (рис. 6). В результате ослабляется восприятие боли.

Важно отметить, что на фоне действия наркотических анальгетиков значительно улучшается эмоциональная окраска боли. Многие пациенты, которым для обезболивания вводились наркотические анальгетики, субъективно отмечают, что боль, как таковая, продолжает ощущаться, но она уже не доставляет мучений. Принято считать, что это обусловлено действием препаратов на уровне ассоциативных

ядер таламуса, что подавляет проведение болевой импульсации в лимбическую систему.

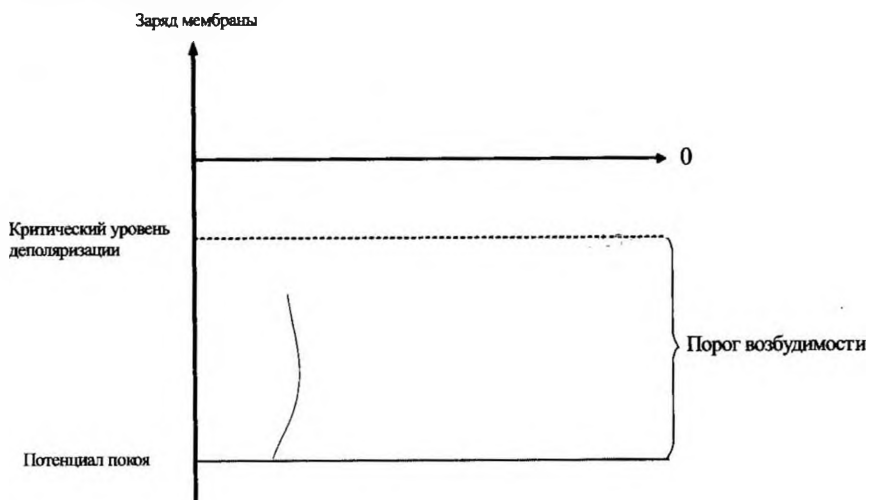


Рис. 6. Блокада проведения болевых импульсов на фоне действия наркотических анальгетиков

Классификация наркотических анальгетиков

Классифицируют наркотические анальгетики по их способности воздействовать на тот или иной тип опиоидных рецепторов.

I. Полные агонисты опиоидных рецепторов (*стимулируют все типы опиоидных рецепторов*).

- 1.1. *Алкалоиды опия*: морфин, метилморфин (кодеин), омнопон.
- 1.2. *Синтетические препараты*: этилморфин, тримепиредин (промедол), фентанил и его производные.

II. Частичные агонисты опиоидных рецепторов (*избирательно стимулируют определенный тип опиоидных рецепторов, не влияя на другие типы*).

- Бупренорфин.

III. Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (*избирательно стимулируют определенный тип опиоидных рецепторов, блокируя другие типы*).

- Пентазоцин, буторфанол, налбуфин и др.

IV. Полные антагонисты опиоидных рецепторов (*неизбирательно блокируют все типы опиоидных рецепторов*).

- Налоксон, налорфин.

V. Препараты смешанного действия (опиоидный + неопиоидный механизм действия).

– Трамадол.

Природным источником наркотических анальгетиков является *опий*. Опий (от латинского *Opium*) – это высушенный млечный сок растения мак снотворный (*Papaver somniferum*).



Мак снотворный
(*Papaver somniferum*, *Papaveraceae*)

Опий известен с древнейших времен. Первые упоминания о нем восходят к 300-м годам до нашей эры. Опий применялся в Древней Греции, его болеутоляющие свойства описывал Гиппократ. В дальнейшем (в 1-м тысячелетии нашей эры) употребление опия распространилось на восток, в Индию, Китай. Пик употребления опия в Европе пришелся на конец XIX века.

Опий содержит две группы алкалоидов – производные фенантрена (морфин, метилморфин) и производные изохинолина (папаверин). Последний не обладает анальгетической активностью, является миотропным спазмолитиком.



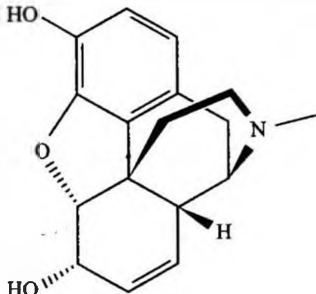
Алкалоиды опия изохинолинового ряда (папаверин) и их синтетические аналоги (но-шпа) не обладают обезболивающей активностью. Применяются только в качестве спазмолитиков. Формы выпуска – таблетки, инъекции, ректальные суппозитории. Разовые дозы – от 0,04 до 0,08. Механизм действия: блокада фосфодиэстеразы (ФДЭ) → накопление цАМФ → активация Ca^{2+} -АТФазы → уменьшение внутриклеточной концентрации кальция → снижение тонуса гладкой мускулатуры.

Морфин (от имени сына древнегреческого бога сновидений – Морфея) – основной алкалоид мака снотворного фенантренового ряда. Первый наркотический анальгетик, положивший основу для изучения фармакологии опиоидов и синтеза других препаратов этой группы.

Впервые морфин был выделен немецким фармакологом Фридрихом Сертюнером из опия в 1804 году. Именно Сертюнер дал морфину его название по имени бога сновидений в греческой мифологии – Морфея, сына Гипноса, бога сна.

Природный опий содержит левовращающий стереоизомер морфина. Примечательно, что синтезированный правовращающий изомер не обладает фармакологическими свойствами естественного аналога.

Несомненно, главный фармакологический эффект морфина – анальгетическое действие, однако спектр фармакологической активности препарата весьма широк и не ограничивается только обезболивающим эффектом.



Спектр фармакологической активности морфина

I. Центральные эффекты

1. Возникающие вследствие угнетения функций

- 1.1. *Анальгезирующее действие* – вызывает обезболивание за счет стимуляции опиоидных рецепторов (подробный механизм см. выше).
- 1.2. *Сонливость* – вызывает легкий, поверхностный, легко прерываемый сон вследствие стимуляции находящихся в коре головного мозга опиоидных рецепторов (благодаря этому действию получил свое название).
- 1.3. *Угнетение дыхания* – угнетает дыхательный центр, возбуждая локализованные там опиоидные рецепторы. Данный эффект морфина, несомненно, относится к токсическим, и является главной причиной гибели человека при передозировке препарата.
- 1.4. *Противокашлевое действие* – угнетает центр кашля, т.к. стимулирует находящиеся в нем опиоидные рецепторы. Это действие нашло широкое применение в медицине. Многие противокашлевые средства содержат в своем составе кодеин – метилированное производное морфина (см. алкалоиды опия).
- 1.5. *Гипотермическое действие* – снижает нормальную температуру тела, поскольку, возбуждая опиоидные рецеп-

торы в гипоталамусе, угнетает находящийся там центр терморегуляции. В результате уменьшается теплопродукция и увеличивается теплоотдача.

2. Возникающие вследствие стимуляции функций

Рвота – может спровоцировать рвоту из-за возбуждения опиоидных рецепторов пусковой зоны рвотного центра.

Миоз – вызывает сужение зрачков.

Брадикардия – урежает частоту сердечных сокращений.

Механизм последних двух эффектов довольно сложен. Как было отмечено в пункте 1.2., морфин угнетает кору головного мозга. На этом фоне происходит значительное усиление активности подкорковых структур, т.к. одна из важнейших функций коры – постоянный тормозящий контроль за нижележащими центрами. Физиология центральной нервной системы такова, что в первую очередь активируются центры парасимпатической вегетативной нервной системы, т.к. они наиболее активны, и всегда стремятся выйти из-под тормозящего контроля коры. В результате усиливается парасимпатическая импульсация по III паре (глазодвигательный нерв, n. oculomotoricus) и X паре черепно-мозговых нервов (блуждающий нерв, n. vagus), что обуславливает стимуляцию М-холинорецепторов в круговой мышце радужки и миокарде, приводя к миозу и брадикардии.

3. Эйфория

Эйфория – положительно окрашенный аффект или эмоция. Ощущается как внезапное, всеобъемлющее ощущение счастья, восторга. Согласно определению, принятому в наркологии, – это феномен, являющийся составной частью синдрома наркотического опьянения, включающий измененное состояние психики и различные соматические ощущения человека, находящегося в наркотическом опьянении.

Механизм развития эйфории на фоне действия морфина довольно сложен. В общем виде его можно описать следующим образом. Как уже было сказано выше, морфин, стимулируя опиоидные рецепторы в ассоциативных ядрах таламуса, блокирует проведение ноцицептивных импульсов в лимбическую систему. Напомним, что лимбическая система отвечает за возникновение подкорковых эмоций, а ноцицептивные импульсы способствуют генерации их негативных составляющих. При этом в норме данный процесс сбалансирован возникновением позитивных эмоций, подконтрольных катехоламинам и серотонину – норадреналину, дофамину, серотонину. На фоне же действия морфина негативные импульсы в лимбическую систему

не проходят, и данный баланс сдвигается в сторону генерации позитивных эмоций. Возникает эйфория.

Лекарственная зависимость – психическая и физическая потребность в повторном принятии препарата. Психическая зависимость обусловлена стремлением человека повторить испытанное ощущение эйфории. Физическая же зависимость возникает из-за того, что после нескольких введений морфина по принципу отрицательной обратной связи нарушается выработка собственных эндогенных медиаторов опиоидной системы – энкефалинов и эндорфинов, а значит, организм становится зависимым от принятия препарата на уровне биохимических реакций, без которых работа антиноцицептивной и сопряженной с ней систем нарушается.

Лекарственная зависимость, возникающая на фоне применения наркотических анальгетиков, является сложнейшей медицинской и социальной проблемой – проблемой наркомании. *Наркомания* определяется законами Российской Федерации как «заболевание, обусловленное зависимостью от наркотических средств или психотропных веществ, включенных в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». Поэтому морфин и подобные ему средства должны применяться строго под квалифицированным контролем специалиста, а их оборот в аптечной сети – быть строго регламентированным.

Добавим, что на основе наркотических анальгетиков синтезирован ряд веществ, обладающих выраженной наркотической активностью, которые не применяются в медицине, а их оборот полностью запрещен и является уголовно наказуемым деянием. Классический пример таких веществ – героин (диацетильное производное морфина), синтезированный в 1874 году английским химиком Алдером Райтом.

Абстинентный синдром – синдром физических и/или психических расстройств, развивающийся спустя некоторое время после прекращения приема препарата или уменьшения его дозы. В основе развития абстиненции – недостаток эндогенных энкефалинов и эндорфинов, которые по принципу отрицательной обратной связи прекращают вырабатываться на фоне длительного приема наркотических анальгетиков. В результате антиноцицептивная система не может в должной мере выполнять свои функции, происходит резкая активация ноцицептивной системы, обуславливающая различные вегетативные и психоэмоциональные расстройства (см. механизмы восприятия и проведения боли).

Толерантность (привыкание) – снижение фармакологического эффекта морфина при повторных введениях, в результате чего для достижения прежнего действия необходимо постоянно увеличивать дозу. Основные причины развития толерантности – уменьшение чувствительности опиоидных рецепторов и усиление метаболизма препаратов в печени.

II. Периферические эффекты

1. **Повышение тонуса гладкой мускулатуры** (кишечник, мочеточники и т.д.) – возникает вследствие активации парасимпатической системы (см. п. 2.2. и 2.3.) и стимуляции опиоидных рецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре. Данный эффект, в первую очередь, следует рассматривать как негативный, т.к. спазм гладкой мускулатуры нарушает физиологию внутренних органов. Тем не менее, он нашел свое применение в медицине. Был синтезирован специальный препарат – *лоперамид* (*имодиум*), который применяется в качестве антидиарейного средства. Механизм действия – стимуляция опиоидных рецепторов в сфинктерах и гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта. Препарат выпускается в виде капсул по 0,002 и в виде раствора для энтерального применения во флаконах по 100 мл. Лоперамид слабо проникает в ЦНС, поэтому практически не вызывает центральных эффектов, свойственных наркотическим анальгетикам (анальгезия, эйфория и т.д.). Тем не менее, в последнее время на уровне Правительства РФ все чаще предлагается ужесточить его оборот в аптечной сети, что связано с риском использования лоперамида для «кустарного» синтеза наркотических веществ.
2. **Бронхоспазм** – возникает из-за активации парасимпатической нервной системы, выброса гистамина, стимуляция опиоидных рецепторов в бронхах.

Следует подчеркнуть, что вышеуказанные фармакологические эффекты морфина в полной или частичной мере свойственны всем другим наркотическим анальгетикам, как растительного происхождения, так и синтетическим. Тем не менее, у каждого препарата есть некоторые отличительные особенности, заслуживающие отдельного внимания.

Метилморфин (кодеин) – алкалоид опия. По структуре является метилированным производным морфина. Торговое название препарата – кодеин – произошло от греческого слова «Coda», что в переводе

означает «головка мака». Препарат в основном применяется в качестве противокашлевого средства, так как более мощно, чем морфин угнетает кашлевой центр. В качестве монокомпонентного средства используется редко, в основном для купирования неукротимого кашля при раке легких. Часто входит в состав значительного количества комбинированных противокашлевых («Коделак», «Кодтерпин» и др.), обезболивающих («Пенталгин», «Седалгин» и др.), седативных (микстура Бехтерева препаратов).

Этилморфин обладает анальгетической, противокашлевой и седативной активностью. Также данный препарат может применяться наружно в виде капель и мазей при помутнениях роговицы и воспалительных заболеваниях глаз. Он увеличивает выход гистамина из тучных клеток, который расширяет кровеносные капилляры и лимфатические сосуды, обеспечивая рассасывающий эффект. Форма выпуска – таблетки по 0,01 и 0,015, глазные капли и мази в концентрации 1-2%.

Омнопон представляет собой смесь алкалоидов опия как фенантренового, так и изохинолинового ряда. В состав препарата входят: морфин, метилморфин, тетаин, а также папаверин и наркотин. В связи с этим, у омнопона отмечается выраженное обезболивающее действие, но он в значительно меньшей степени повышает тонус гладких мышц. Формы выпуска – ампулы для инъекций по 1 мл 1-2% раствора.

Тримеперидин (промедол) обладает менее выраженным по сравнению с морфином анальгезирующим действием, однако в отличие от него меньше угнетает дыхательный центр и не вызывает спазма гладкой мускулатуры. Поэтому его применяют для обезболивания родов и при различных коликах (кишечная, почечная, печеночная и др.). Формы выпуска – таблетки по 0,025, ампулы и шприц-тюбики для инъекций по 1 мл 1-2% раствора.

Фентанил – самый мощный опиоидный анальгетик. По силе действия превосходит морфин в 300-500 раз, в связи с чем обладает очень высокой токсичностью: мощно угнетает дыхательный центр, а также быстро вызывает лекарственную зависимость. В сочетании с нейролептиком дроперидолом (препарат «Таламонал») применяется для нейролептанальгезии (особый вид обезболивания с угнетением, но сохранением сознания). Формы выпуска – 0,005% раствор в ампулах по 2 и 5 мл. В настоящее время применяются производные фентанила – ремифентанил, сурфентанил, карфентанил. Последний является газообразным веществом, в связи с чем вводится ингаляционно.

Пентазоцин стимулирует κ - и δ - и блокирует μ -рецепторы. Менее активен, чем морфин. Не вызывает эйфорию, а нередко, наоборот, дисфорию. Редко вызывает лекарственную зависимость. Меньше, чем морфин вызывает повышение тонуса гладких мышц органов дыхания и пищеварения. Увеличивает преднагрузку на сердце, так как повышает давление в легочной артерии, поэтому не применяется для обезболивания инфаркта миокарда. Формы выпуска – таблетки по 0,05 пентазоцина гидрохлорида, ампулы по 1 мл, содержащие по 0,03 пентазоцина лактата.

Бупренорфин стимулирует только μ -рецепторы. По анальгетической активности в 20-30 раз сильнее морфина. Кроме того, действует дольше. Обладает меньшим, чем морфин наркотическим потенциалом. Формы выпуска – таблетки по 0,0002 для приема внутрь и сублингвально.

Трамадол – препарат смешанного действия. Помимо наркотической активности, проявляет и ненаркотические свойства – ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина в ЦНС, способствуя подавлению болевых импульсов. Мало влияет на дыхание и пищеварение. Обладает низким наркотическим потенциалом. Эффективен при применении внутрь. Формы выпуска – капсулы с содержанием 0,05; капли (с содержанием в 1 мл 100 мг препарата) во флаконах; ампулы емкостью 1 мл с содержанием 0,05 в 1 мл и емкостью 2 мл с содержанием 0,05 в 1 мл; ректальные свечи с содержанием 0,1.

Налоксон, налорфин – полные антагонисты опиоидных рецепторов. Применяются при отравлении наркотическими анальгетиками, а также иногда в комплексном лечении наркомании для облегчения абстинентного синдрома.

Меры помощи при передозировке наркотическими анальгетиками

Передозировка наркотическими анальгетиками чревата летальным исходом вследствие остановки дыхания. В этой связи высокую актуальность приобретают меры помощи при отравлении опиоидами.

В том случае, если возникла остановка дыхания, единственной по-настоящему эффективной мерой является искусственная вентиляция легких, поэтому пострадавшего крайне важно в кратчайшие сроки доставить в стационар. Кроме того, показано введение антагонистов опиоидных рецепторов (налорфин, налоксон, налтрексон), которые, блокируя опиоидные рецепторы, способствуют восстанов-

лению активности дыхательного центра. В качестве вспомогательных средств иногда применяются центральные аналептики – камфора, бемеград, никетамид. Параллельно рекомендуется согревать пострадавшего, поскольку, как уже было сказано выше, опиоиды вызывают гипотермию.

Для купирования токсических эффектов опиоидов, вызванных активацией парасимпатической системы (брадикардия, бронхоспазм, спазм мускулатуры кишечника и др.) вводят М-холиноблокатор атропин.

Для ускорения выведения наркотических анальгетиков зачастую приходится проводить катетеризацию мочевого пузыря, т.к. на фоне спазмогенного действия опиоидов мочеиспускание затруднено. Кроме того, при отравлении морфином осуществляется промывание желудка раствором перманганата калия, что на первый взгляд кажется бессмысленным, т.к. препарат вводится парэнтерально. Тем не менее, морфину присуща важная особенность фармакокинетики – после инъекционного введения он инкретируется из крови в просвет желудка, а затем вновь всасывается в кровь. Поэтому цель данного мероприятия – «уловить» и нейтрализовать находящуюся в желудке часть морфина.

Таким образом, наркотические анальгетики являются важнейшей группой обезболивающих средств, широко применяемой в медицинской практике. Необходимо понимать, что эти препараты в связи с их высокой токсичностью применяются для купирования только сильной и очень сильной боли (рис. 7).

БОЛЕВАЯ ШКАЛА

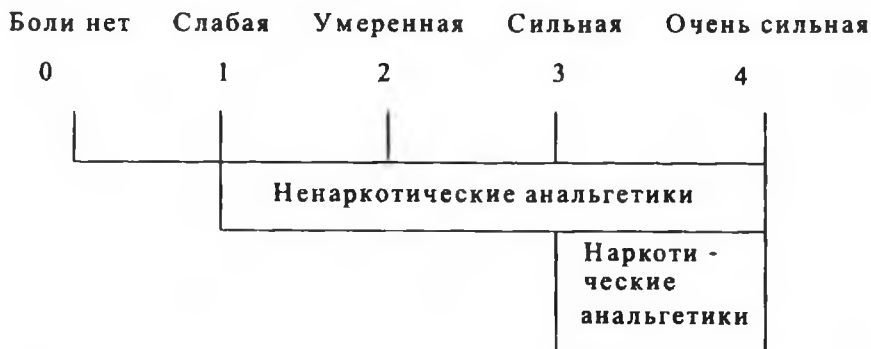


Рис. 7. Болевая шкала

При этом обезболиванию поддается только хроническая боль (см. классификацию боли), что связано с особенностями проведе-

ния и восприятия острых и хронических болевых импульсов. Поэтому совершенно бессмысленно применять наркотические анальгетики для купирования, например, зубной боли или во время ампутации конечности и т.п. Свое основное применение опиоиды находят в онкологии, травматологии, кардиологии (при инфаркте миокарда) и т.д.

При менее выраженных видах боли применяются *ненаркотические анальгетики*.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Ненаркотические анальгетики – это препараты, относящиеся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Несмотря на то, что группа НПВС насчитывает десятки лекарственных средств, к собственно анальгетикам принято относить 3 препарата:

1. *Ацетаминофен (парацетамол)*
2. *Кеторолак*
3. *Метамизол-натрий (анальгин)*

Принципиальный механизм обезболивающего действия этих препаратов заключается в их способности блокировать циклооксигеназу. Циклооксигеназа (ЦОГ) – это фермент, который катализирует синтез простагландинов из арахидоновой кислоты (Рис. 8). Простагландины (ПГ) – группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путем из некоторых незаменимых жирных кислот и содержащих 20-членную углеродную цепь. Простагландины являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом. Строго говоря, являются гормонами, но, как правило, классифицируются отдельно.

Простагландины выполняют разнообразные функции в организме человека, одна из которых – повышение чувствительности болевых рецепторов. В условиях блокады синтеза простагландинов на фоне действия НПВС чувствительность ноцицепторов снижается, возникает анальгетическое действие.

Ацетаминофен (парацетамол) был внедрен в клиническую практику в 1955 г. в США как альтернатива популярному в то время аспирину, вызывавшему частые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Обладает выраженным обезболивающим и жаропонижающим действием.



Рис. 8. Схема синтеза простагландинов и лейкотриенов

В связи с тем, что селективно блокирует ЦОГ-3, локализирующуюся в ЦНС, не обладает противовоспалительным действием и не вызывает связанных с ним побочных эффектов (гастрит и язвенная болезнь). Тем не менее, при длительном применении в больших дозах препарат гепатотоксичен. Так, например, согласно официальным данным, бесконтрольное употребление ацетаминофена – самая распространенная причина заболеваний печени в США. Ежегодно – 56 тысяч человек, в среднем 458 случаев заканчиваются летальным исходом. Механизм гепатотоксичности ацетаминофена можно охарактеризовать следующим образом. В норме парацетамол метаболизируется в печени при помощи реакций конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами. Образующиеся таким путем метаболиты нетоксичны и легко выводятся из организма. Однако если препарат принимается в больших дозах, этих кислот, как субстратов для химической реакции с молекулой ацетаминофена, не хватает, и биотрансформация ограничивается первой фазой метаболизма – окисление при помощи цитохрома Р-450. В данном случае образуются промежуточные соединения, которые ковалентно связываются с мембранами гепатоцитов, активируя перекисное окисление липидов, что приводит к гибели клеток печени.

Кеторолак обладает выраженным обезболивающим действием, самым сильным в своем классе. Неселективно блокирует ЦОГ-1 и

ЦОГ-2, нарушая синтез простагландинов в периферических тканях. Обладает типичными для НПВС побочными эффектами, главный из которых – ulcerогенное действие (вызывает гастрит и язвенную болезнь). Формы выпуска – таблетки по 0,01; 3% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

Метамизол-натрий (анальгин) был синтезирован немецким химиком Людвигом Кнорром в 1920 году. Широкое распространение получил в конце 1930-х, начале 1940-х годах в нацистской Германии. Входил в перечень обязательных обезболивающих препаратов для солдат вермахта. После Второй мировой войны применялся во многих странах пока в начале 1970-х годов не встал вопрос о его серьезной токсичности, несущей угрозу для здоровья и жизни человека. В 1972 году официально был запрещен к применению в Швеции, в 1977 г. – в США. Затем этому примеру последовали Япония, Австралия и ряд стран нынешнего Евросоюза. В настоящее время анальгин официально запрещен более, чем в 70 странах мира. Причина – высокий риск развития агранулоцитоза – патологического состояния, при котором наблюдается снижение содержания в крови (менее 750 в 1 мкл) нейтрофилов, и увеличивается восприимчивость организма к бактериальным и грибковым инфекциям. Тем не менее, в Российской Федерации метамизол-натрий по-прежнему широко доступен для безрецептурного отпуска.

Обладает аналгетическим, жаропонижающим, слабым противовоспалительным действием. Механизм действия аналогичен другим препаратам данной группы – блокада ЦОГ, уменьшение синтеза простагландинов.

Ненаркотические аналгетики эффективны только при острых болях невысокой интенсивности.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Наркотические анальгетики</i>		
Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)	Внутрь и п/к 0,01	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора
Тримеперидин (Trimeperidinum) (Промедол)	Внутрь 0,025; п/к 0,01-0,02	Порошок; таблетки по 0,025; ампулы и шприц-тюбики по 1 и 2 мл 1% и 2% растворов
Фентанил (Phentanylum)	В/м и в/в 0,00005-0,0001	Ампулы по 2, 5 и 10 мл 0,005% раствора
Бупренорфин (Buprenorphinum)	Внутрь и сублингвально 0,0002	Таблетки по 0,0002
Пентазоцин (Pentazocinum)	Внутрь 0,05; П/к, в/м и в/в 0,03; ректально 0,05	Таблетки по 0,05; Ампулы по 1 и 2 мл 3% раствора; свечи ректальные по 0,05
<i>Антагонист наркотических анальгетиков</i>		
Налоксона гидрохлорид (Naloxoni hydrochloridum)	П/к, в/м и м/м 0,0004-0,008	Ампулы по 1 мл 0,4% раствора
<i>Ненаркотические анальгетики</i>		
Ацетаминофен (Acetaminophenum) (Парацетамол)	Внутрь 0,2-0,4	Порошок; таблетки по 0,2

Лекция № 9

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Противовоспалительные лекарственные средства применяются для подавления воспаления – реакции живых тканей на воздействие экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергены, физические и химические стимулы), которая направлена на устранение повреждающего агента и замещение поврежденных тканей.

Воспаление характеризуется местными и общими проявлениями.

К местным признакам воспаления относятся:

- *Покраснение*, которое связано с развитием артериальной гиперемии и «артериализацией» венозной крови в очаге воспаления.
- *Жар*, обусловленный увеличенным притоком крови, активацией метаболизма, разобщением процессов биологического окисления.
- *Припухлость*, возникающая вследствие развития экссудации и отека, набухания тканевых элементов, увеличения суммарного диаметра сосудистого русла в очаге воспаления.
- *Боль*, развивающаяся в результате раздражения нервных окончаний различными биологически активными веществами (БАВ) – гистамином, серотонином, брадикинином, сдвига реакции среды в кислую сторону, повышения осмотического давления и механического растяжения или сдавления тканей.
- *Нарушение функции воспаленного органа*, связанное с расстройством его нейроэндокринной регуляции, развитием боли, структурными повреждениями.

Общие признаки воспаления:

1. *Изменение количества лейкоцитов в периферической крови: лейкоцитоз* (развивается при подавляющем большинстве воспалительных процессов) или значительно реже *лейкопения* (например, при воспалении вирусного происхождения). Лейкоцитоз обусловлен активацией лейкопоэза и перераспределением лейкоцитов в кровеносном русле. К числу основных причин его развития относятся воздействие некоторых бактериальных токсинов, продуктов тканевого распада, а также ряда медиаторов воспаления, так называ-

емых провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, фактор индукции моноцитопоеза и другие.

2. *Лихорадка* развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных факторов, таких как липополисахариды, катионные белки, интерлейкин-1.
3. Изменение белкового профиля крови выражается в том, что при остром процессе в крови накапливаются синтезируемые печенью белки острой фазы воспаления – С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин, компоненты комплемента. Для хронического течения воспаления характерно увеличение в крови содержания α - и особенно γ -глобулинов.
4. *Изменения ферментного состава крови* выражаются в увеличении активности трансаминаз (например, аланин-трансаминазы при гепатите; аспартат-трансаминазы при миокардите), гиалуронидазы, тромбокиназы.
5. *Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)* из-за снижения отрицательного заряда эритроцитов, повышения вязкости крови, агрегации эритроцитов, изменения белкового спектра крови, подъема температуры.
6. *Изменения содержания гормонов в крови* заключаются, как правило, в увеличении концентрации катехоламинов, кортикостероидов.
7. *Изменения в иммунной системе* и аллергизация организма выражаются в нарастании титра антител, появлении сенсibilизированных лимфоцитов в крови, развитии местных и общих аллергических реакций.

Воспаление характеризуется следующими фазами:

- фаза альтерации (повреждения);
- фаза экссудации (отека);
- фаза пролиферации.

Фаза альтерации может быть первичная и вторичная.

Первичная альтерация вызывается непосредственным действием повреждающего агента. Для нее характерны ацидоз, снижение макроэргов, нарушение работы насосов, накопление недоокисленных продуктов, изменение рН, повышение проницаемости мембранных структур, набухание клетки.

Вторичная альтерация возникает в динамике воспалительного процесса и обусловлена как воздействием флогогенного агента, так и факторов первичной альтерации (в основном нарушениями кровообращения). Для нее характерно непосредственное воздействие лизосомальных ферментов (гидролазы, фосфолипазы, пептидазы,

коллагеназы), их повреждающее влияние. Опосредованное действие оказывают медиаторы, система комплемента, кининовая система.

К основным проявлениям фазы альтерации можно отнести:

1. Нарушение биоэнергетических процессов в тканях.

На повреждение отвечают все элементы поврежденной ткани: микроциркуляторные единицы (артериолы, капилляры, венулы), соединительная ткань (волоконистые структуры и клетки), тучные, нервные клетки. Нарушение биоэнергетики в этом комплексе проявляется в *снижении потребления кислорода тканью, снижении тканевого дыхания*. Повреждение митохондрий клеток является важнейшей предпосылкой для этих нарушений. В тканях преобладает *гликолиз*. В результате возникает дефицит АТФ, энергии. Преобладание гликолиза ведет к накоплению недоокисленных продуктов (молочной кислоты), возникает *ацидоз*. Развитие ацидоза, в свою очередь, приводит к *нарушению активности ферментных систем*, к дезорганизации метаболического процесса.

2. Нарушение транспортных систем в поврежденной ткани.

Это связано с повреждением мембран, недостатком АТФ, необходимого для функционирования *калий-натриевого насоса*. Универсальным проявлением повреждения любой ткани является выход калия из клеток, и задержка в клетках натрия. С задержкой натрия в клетках связано еще одно тяжелое или летальное повреждение – задержка в клетках воды, то есть *внутриклеточный отек*. Выход калия ведет к углублению процесса дезорганизации метаболизма, стимулирует процессы *образования БАВ - медиаторов*.

3. Повреждение мембран лизосом.

При этом *высвобождаются лизосомальные ферменты*. Спектр действия лизосомальных ферментов чрезвычайно широк, фактически лизосомальные ферменты могут разрушать любые органические субстраты. Поэтому при их высвобождении наблюдаются *летальные повреждения клеток*. Кроме этого, лизосомальные ферменты, действуя на субстраты, образуют новые БАВ, токсически действующие на клетки, усиливая воспалительную реакцию – *лизосомные флогогенные вещества*.

Фаза эксудации включает сосудистые реакции, собственно эксудацию, миграцию и эмиграцию лейкоцитов, а также внесосудистые реакции (хемотаксис и фагоцитоз). Основными медиаторами данной фазы являются гистамин, кинины, серотонин и простагландины.

К *сосудистым реакциям*, характерным для данной стадии воспаления, можно отнести ишемию, артериальную, венозную и смешан-

ную гиперемию, а также локальное прекращение движения крови по капиллярам (стаз).

Собственно экссудация заключается в выходе жидкости из сосудистого русла из-за увеличения проницаемости сосудистой стенки. Другими словами, происходит повреждение стенки сосудов (альтерация), округление эндотелиальных клеток и появление межклеточных щелей, раздвигание эндотелиальных клеток лейкоцитами, увеличение фильтрационного давления и площади фильтрации.

Миграция лейкоцитов заключается в движении лимфоцитов и моноцитов через эндотелиальные клетки, не повреждая их; полиморфноядерные лейкоциты движутся через эндотелиальные щели.

Хемотаксис представляет собой движение клеток из сосуда в очаг воспаления по градиенту хемотаксинов.

Фагоцитоз представляет собой активный захват и поглощение живых клеток и неживых частиц особыми клетками – фагоцитами. Фагоцитоз, в свою очередь, включает следующие стадии:

1. приближение (случайное и хемотаксис);
2. контакт, распознавание и прилипание;
3. поглощение;
4. переваривание.

Фаза пролиферации – репаративная стадия воспаления или размножение клеток. Главные эффекторы репарации – фибробласты. Механизм данной фазы заключается в стимуляции пролиферации через синтез ДНК и митотическую активность.

Для воспаления характерна аутохтонность – свойство воспаления раз начавшись, протекать через все стадии до логического завершения, то есть включается каскадный механизм, когда предыдущая стадия порождает последующую.

Воспаление относится к числу наиболее распространенных патологических процессов. Одновременно оно представляет собой защитно-приспособительную реакцию, эволюционно сформировавшуюся как способ сохранения целого организма ценою повреждения его части. В процессе воспаления из тканей высвобождаются большие количества разнообразных БАВ, которые повышают сосудистую проницаемость, миграцию клеток крови, изменяют гомеостаз организма.

С точки зрения создания противовоспалительных средств, интерес представляют лекарственные препараты, влияющие на образование продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, образующейся из фосфолипидов клеточных мембран, которые играют важную роль в развитии воспалительного процесса. Образование простагланди-

нов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ), а также их основные эффекты представлены на схеме 1:

В условиях воспаления:

Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) оказывает влияние на:

- Воспаление (расширяет сосуды, способствуя экссудации).
- Боль (повышает чувствительность ноцицепторов).
- Лихорадку (повышает возбудимость центра терморегуляции, увеличивая теплопродукцию и уменьшая теплоотдачу).
- Стимулирует миометрий.
- Понижает тонус бронхов и периферических сосудов.

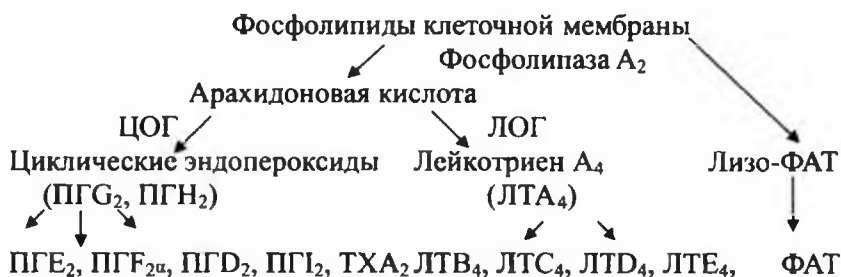


Схема 1. Образование ПГ, ЛТ, ФАТ и их основные эффекты

Примечание: ЦОГ – циклооксигеназа, ЛОГ – 5-липоксигеназа.

Простагландин $F_{2α}$ ($ПГF_{2α}$) вызывает:

- Стимуляцию миометрия;
- Повышение тонуса гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта.

Простагландин D_2 ($ПГD_2$):

- Понижает тонус мезентериальных, коронарных, почечных сосудов и повышает тонус легочных сосудов;
- Снижает агрегацию тромбоцитов.

Простагландин I_2 ($ПГI_2$) (простациклин) обеспечивает:

- Снижение агрегации тромбоцитов;
- Вазодилатацию (расширение сосудов).

Тромбоксан A_2 ($ТХA_2$) вызывает:

- Повышение агрегации тромбоцитов;
- Вазоконстрикцию (сужение сосудов).

Лейкотриен B_4 ($ЛТB_4$) оказывает влияние на:

- Хемотаксис;
- Экссудацию плазмы;

- Сокращение паренхимы легких;
- Участвует в иммунных процессах.

Лейкотриены C_4 , D_4 и E_4 (ЛТС₄, LTD₄, LTE₄) повышают:

- Тонус гладких мышц бронхов, желудочно–кишечного тракта;
- Экссудацию плазмы;
- Сокращение паренхимы легких.

Фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), принимает участие в:

- Вазодилатации;
- Повышении проницаемости сосудов;
- Хемотаксисе;
- Повышении агрегации тромбоцитов;
- Повышении тонуса гладких мышц бронхов и других органов.

В лечении воспаления наиболее важно определить этиологический фактор и направить усилия на его устранение. Противовоспалительные средства относятся к патогенетическим факторам лечения. В качестве противовоспалительных средств применяют вещества нестероидной (нестероидные противовоспалительные средства), а также стероидной структуры (стероидные противовоспалительные средства). Отдельную группу составляют противовоспалительные препараты длительного действия, которые применяются для лечения хронических воспалительных заболеваний аутоаллергической природы.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают следующими фармакологическими эффектами:

1. противовоспалительный;
2. жаропонижающий;
3. анальгетический.

НПВС можно классифицировать:

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ:

- Необратимые:
 - ацетилсалициловая кислота.
- Обратимые:
 - индометацин;
 - диклофенак-натрий (вольтарен);
 - ибупрофен;
 - пироксикам.

2. Селективные обратимые ингибиторы ЦОГ-2:

- мелоксикам (мовалис);
- нимесулид (найз);
- целекоксиб (целебрекс).

3. Средства со слабой противовоспалительной активностью:

- метамизол-натрий (анальгин)
- ацетаминофен (парацетамол)
- кеторолак

Механизм противовоспалительного действия:

- НПВС блокируют ЦОГ, что вызывает подавление синтеза ПГ, в том числе ПГЕ₂ и ПГF_{2α}, что в первую фазу воспаления – альтерации – приводит к снижению проницаемости капилляров и уменьшению формирования воспалительного очага.
- Кроме того, в ходе фазы альтерации происходит стабилизация мембран лизосом и снижение выхода из них лизосомальных ферментов (протеолитических энзимов, участвующих в развитии воспаления).
- Также НПВС могут проникать в иммунокомпетентные клетки, тем самым предотвращая клеточную активацию на ранних стадиях воспаления.
- В фазу экссудации НПВС подавляют синтез и активность других медиаторов воспаления, таких как гистамин (за счет ингибирования гистидиндекарбоксилазы) и серотонин (следствие угнетения триптофандекарбоксилазы). Это, в свою очередь, приводит к снижению проницаемости сосудов и уменьшению формирования воспалительного отека.
- Кроме того, данная группа лекарственных средств способствует пролиферации Т-лимфоцитов и синтезу интерлейкина-2 (ИЛ-2), что, в свою очередь, приводит к увеличению секреции интерферона. Также они могут ингибировать синтез провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-6.
- В заключительную фазу воспаления – пролиферации, НПВС подавляют синтез АТФ, что разобщает процессы дыхания и окислительного фосфорилирования и уменьшает образование энергии, необходимой для формирования соединительной ткани на месте очага воспаления.

Выделяют 2 изоформы ЦОГ (см. рис. 1): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 продуцируется в норме и обеспечивает синтез ПГ в физиологических условиях. Образование ЦОГ-2 индуцируется процессом воспаления.

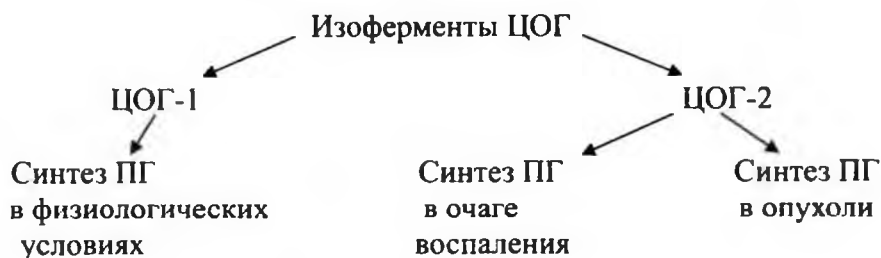


Рис. 1. Изоферменты ЦОГ

Наибольший интерес вызывают избирательные ингибиторы ЦОГ-2, которые, обеспечивая противовоспалительный эффект, снижают вероятность развития многих побочных проявлений, среди которых:

- ульцерогенное действие – раздражение и изъязвление слизистой оболочки желудка и связанные с этим кровотечения. Причиной данного эффекта является снижение синтеза гастропротекторных простагландинов (ПГ1 и ПГЕ), которые в норме увеличивают секрецию пристеночной слизи и гидрокарбонатного иона, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровоснабжение в слизистой оболочке желудка. Для уменьшения данного побочного эффекта применяют комбинированные лекарственные препараты – “артротек”, который содержит диклофенак и мизопростол (аналог простагландина), а также “асами”, включающий кислоту ацетилсалициловую и сукралфат (гастропротектор);
- неблагоприятное влияние на функцию почек – уменьшение клубочковой фильтрации и снижение экскреции ионов Na^+ и H_2O , обусловленные угнетением физиологического (не связанного с воспалением) биосинтеза ПГ;
- ослабление агрегации тромбоцитов за счет блокады содержащийся в них ЦОГ-1, что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A_2 .

В связи с этим более целесообразно назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Но необходимо учитывать, что длительное применение данной группы препаратов (при противовоспалительной терапии) сопровождается индукцией экспрессии гена ЦОГ-2 (по механизму обратной связи). Это приводит к снижению эффективности селективных средств и необходимости увеличения их суточной дозировки. А в высоких дозах селективность препаратов утрачивается,

что ведет к развитию побочных эффектов, связанных с угнетением изоформы ЦОГ-1.

Механизм жаропонижающего действия:

Уровень температуры в организме определяется центром терморегуляции (скопление нервных клеток в области среднего мозга). Он осуществляет регуляцию двух процессов: теплопродукции и теплоотдачи. Уровень теплопродукции зависит от содержания в клетках центра терморегуляции цАМФ, который, в свою очередь, зависит от концентрации в крови ПГЕ. Простагландины Е определяют возбудимость центра терморегуляции и установочную температуру тела (в нормальных условиях – 37°C). В условиях лихорадки в крови появляются пирогены: экзогенные (токсины микроорганизмов) и эндогенные (высокомолекулярные белки, относящиеся к классу цитокинов, которые находятся в лейкоцитах, а выходят из них при разрушении (основной из них – интерлейкин-1)). Пирогены проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС, где стимулируют образование ПГЕ, что ведет к увеличению цАМФ в клетках центра терморегуляции, повышению проницаемости клеточной мембраны для ионов Na^+ и Ca^{2+} , увеличению возбудимости клеток, усилению теплопродукции, ослаблению теплоотдачи и повышению установочной температуры центра, а, следовательно, и температуры тела.

- НПВС стабилизируют мембраны лейкоцитов, что приводит к снижению выхода пирогенов.
- Стабилизируют мембраны ГЭБ, что нарушает проникновение пирогенов в ЦНС.
- Уменьшают синтез всех ПГ (в том числе ПГЕ). В связи с этим уменьшается возбудимость клеток центра терморегуляции, снижается установочная температура.
- Также стимулируется процесс теплоотдачи путем расширения сосудов кожи, стимуляции потовых желез, что приводит к снижению температуры тела.

Жаропонижающий эффект выражен только при условии применения указанных средств на фоне лихорадки. При нормотермии они практически не изменяют температуру тела.

Механизм анальгетического действия:

- При воспалении формируется воспалительный очаг – локальный отек, который сдавливает нервные окончания и вызывает чувство боли. НПВС за счет противовоспалительного действия уменьшают отек, сдавление нервных окончаний и ослабляют болевые ощущения.

- При воспалении увеличивается образование одного из медиаторов боли – брадикинина, который стимулирует брадикининовые рецепторы, что приводит к возникновению боли. НПВС обладают способностью прямо блокировать эти рецепторы.
- При патологическом процессе в условиях повышенного синтеза простагландинов повышается чувствительность болевых рецепторов (так как простагландины вызывают гиперальгезию – повышают чувствительность ноцицепторов (болевых рецепторов) к химическим и механическим стимулам). НПВС, блокируя ЦОГ, уменьшают синтез ПГ, а, следовательно, и чувствительность болевых рецепторов.
- Кроме того, данные лекарственные средства подавляют проведение болевых импульсов по путям болевой чувствительности в головном мозге, повышая порог чувствительности к болевым стимулам в таламусе.

НПВС могут применяться как противовоспалительные средства при лечении острых и хронических ревматических заболеваний (ревматизм, ревматоидный артрит, остеоартроз), подагре; с анальгетической целью – при невралгии, миалгии, суставных, головных, зубных болях. Не следует злоупотреблять жаропонижающим действием данной группы лекарственных средств. Как известно, лихорадка является защитной реакцией организма. Поэтому подавление ее в большинстве случаев дает не положительный, а отрицательный результат. Назначение средств с целью снижения температуры тела целесообразно только при очень высокой температуре, которая неблагоприятно сказывается на состоянии организма.

К стероидным противовоспалительным средствам (СПВС) относятся гормонально активные препараты глюкокортикоидов и их синтетических производных.

Спектр активности СПВС включает следующие виды действия:

1. противовоспалительное;
2. противошоковое;
3. противоаллергическое;
4. иммунодепрессивное.

Механизм противоаллергического и иммунодепрессивного действия глюкокортикоидов описаны в разделе “противоаллергические средства”.

В настоящее время применяются следующие лекарственные средства:

1. Естественные – гидрокортизон

2. Синтетические:

- Нефторированные:
 - преднизолон;
 - беклометазона дипропионат.
- Фторированные:
 - дексаметазон; – бетаметазон;
 - триамцинолон; – синафлан;
 - флуметазона пивалат.

В качестве лекарственного препарата используют естественный гидрокортизон. Его применяют парентерально и местно в мазях.

Синтетический аналог гидрокортизона – преднизолон по противовоспалительной активности превосходит гидрокортизон в 3-4 раза, в несколько меньшей степени, чем гидрокортизон, обладает минералокортикоидной активностью (задержка в организме ионов натрия и воды). В связи с этим данный побочный эффект при его назначении наблюдается реже. Препараты преднизолон применяют для парентерального и местного использования.

Значительно более благоприятны соотношения между противовоспалительной и минералокортикоидной активностью у фторсодержащих производных преднизолон – дексаметазон и триамцинолон. Дексаметазон как противовоспалительное средство примерно в 30 раз активнее гидрокортизона при минимальном влиянии на водно-солевой обмен. Имеются препараты дексаметазона для внутривенного и внутримышечного применения. Сходным с дексаметазоном препаратом является бетаметазон.

Триамцинолон как противовоспалительное средство активнее гидрокортизона примерно в 5 раз. На выведение ионов натрия, хлора, калия и воды практически не влияет.

Отмеченные препараты всасываются при накожном применении и, оказывая резорбтивное действие, вызывают нежелательные побочные эффекты (задержка в тканях избыточных количеств воды, развитие отеков, повышение артериального давления, изменения обмена веществ, изъязвление слизистой оболочки желудка, остеопороз и другие). В связи с этим возникла необходимость в препаратах, плохо всасывающихся при местном применении. Такие глюкокортикоиды были синтезированы. Это производные преднизолон, содержащие в своей молекуле по два атома фтора – синафлан и флуметазон пивалат. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллер-

гической и противозудной активностью. Применяют их только местно в мазях и кремах.

К препаратам глюкокортикоидов, которые практически не оказывают системного действия, относится беклометазона дипропионат, применяющийся в виде ингаляций, главным образом при бронхиальной астме и вазомоторных ринитах (поллинозах).

Механизм противовоспалительного действия: СПВС, обладая свойствами стероидных гормонов, проникают внутрь клеток и стимулируют синтез новых белков – липокортинов, которые вызывают угнетение активности фосфолипазы A_2 , образования арахидоновой кислоты, а, следовательно, синтеза ПГ, TXA_2 , ЛТ и ФАТ (см. рис. 2). Применение СПВС в первую фазу воспалительного процесса (фазу альтерации) приводит к стабилизации мембран лизосом, ингибированию комплемента плазмы и тканевой жидкости, а также торможению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В фазу экссудации происходит снижение проницаемости сосудов, торможение миграции клеточных элементов. В заключительную фазу воспалительного процесса (пролиферации) СПВС ограничивают миграцию моноцитов, тормозят деление фибробластов и подавляют синтез кислых мукополисахаридов. Необходимо отметить, что СПВС обладают более мощным противовоспалительным эффектом, чем нестероидные, действие которых ограничивается угнетением активности ЦОГ и снижением синтеза только ПГ и TXA_2 .

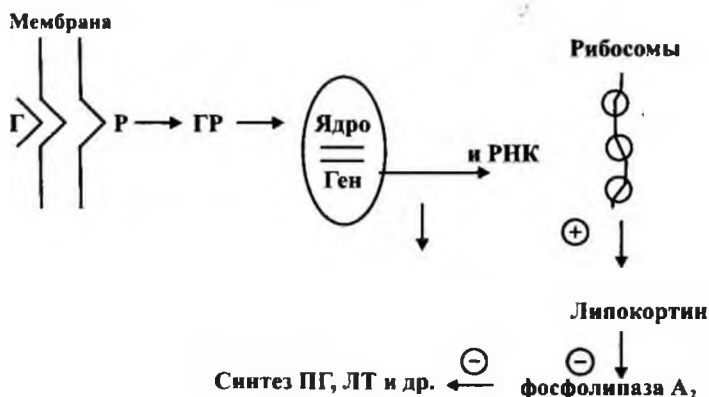


Рис. 2. Механизм действия стероидных противовоспалительных средств

Примечание: Г – глюкокортикоид, Р – рецептор, ПГ – простагландины, ЛТ – лейкотриены.

У СПВС отмечается противошоковое действие, механизм которого связывают со снижением синтеза ФАТ (медиатора шока), а также с уменьшением обратного нейронального захвата катехоламинов и повышением их прессорного действия.

СПВС, обладая мощным противовоспалительным действием, могут применяться при коллагенозах, ревматизме, воспалительных заболеваниях кожи; некоторых заболеваниях глаз (ириты, кератиты); нередко в медицинской практике глюкокортикоиды используются при шоке.

При применении СПВС изменяется кроветворение (характерно уменьшение в крови количества эозинофилов и лимфоцитов, одновременно возрастает содержание эритроцитов, ретикулоцитов и нейтрофилов); данные препараты оказывают угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по принципу отрицательной обратной связи) и вследствие этого уменьшают продукцию АКТГ; могут возникать нарушения высшей нервной деятельности, проявляющиеся эйфорией, психомоторным возбуждением, психическими реакциями.

К *противовоспалительным средствам длительного действия* можно отнести:

1. Производные хинолина:

- хлорохин;
- гидроксихлорохин.

2. Препараты золота:

- ауранофин;
- натрия ауротиомалат.

3. Комплексоны — D-пеницилламин

Механизм действия: данная группа лекарственных средств обладает способностью стабилизировать мембраны макрофагов и лейкоцитов, что уменьшает выход из них цитокинов и снижает их функциональную активность при формировании очага воспаления. Также они подавляют экспрессию генов некоторых провоспалительных агентов (ЦОГ, интерлейкины-1, 4, 6 и др.). Кроме того, данные препараты обладают угнетающим влиянием на синтез коллагена – главного элемента гранулематозной ткани, образующегося на месте воспалительного очага. Также снижается продукция медиаторов воспаления иммунокомпетентными клетками (в том числе уменьшается продукция интерлейкина – 1).

Данная группа противовоспалительных препаратов оказывает лечебный эффект постепенно (через 3-4 месяца от начала лечения),

а прием лекарственных средств продолжается в течение нескольких лет. Показаниями к применению служат хронические аутоиммунные воспалительные заболевания – ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка.

Воспаление нередко сопровождает аллергическую реакцию – иммунный ответ организма на повторное попадание в организм веществ антигенной природы, сопровождающийся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов. В патогенезе аллергии принимают участие: гистамин, брадикинин, серотонин, ПГ, ФАТ и ЛТ. Важное место в лечении аллергических состояний занимают *противоаллергические лекарственные средства*, снижающие высвобождение и действие “медиаторов аллергии”, препятствующие взаимодействию гистамина с чувствительными к нему рецепторами.

К противоаллергическим препаратам относятся:

1. **Антигистаминные средства (блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов)**
2. **Стабилизаторы мембран тучных клеток**
3. **Глюкокортикоидные гормоны**

Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов уменьшают возбудимость рецепторов тканей, чувствительных к гистамину. Высвобождение свободного гистамина под влиянием данных средств практически не изменяется. Не влияют они и на синтез гистамина. Направленность действия антиаллергических препаратов представлена на рисунке 3.

Данная группа препаратов устраняет или уменьшает следующие эффекты гистамина: повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки; понижение артериального давления; увеличение проницаемости капилляров с развитием отека; гиперемии и зуд.

Их можно классифицировать следующим образом:

I поколение (применяют 2-4 раза в сутки):

- дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол)
- мебгидролин (диазолин)
- квифенадин (фенкарол)
- хлоропирамин (супрастин)
- прометазина гидрохлорид (пипольфен)
- клемастин (тавегил)

II поколение (применяют 1 раз в сутки):

- астемизол
- лоратадин
- цетиризин

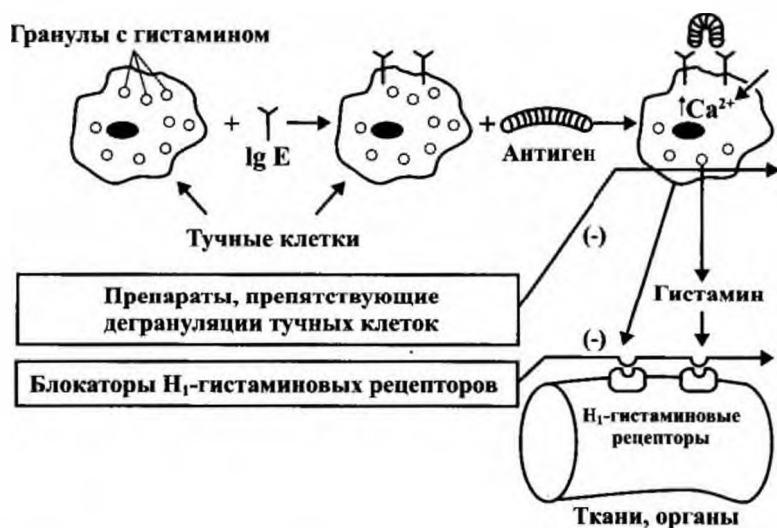


Рис. 3. Направленность действия антиаллергических средств

При назначении лекарственных средств данной группы в качестве противоаллергических препаратов необходимо иметь ввиду, что некоторые из них (дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол), хлоропирамин (супрастин), прометазина гидрохлорид (пипольфен)) обладают угнетающим влиянием на ЦНС. Это обусловлено тем, что они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и ингибируют H₁-гистаминовые рецепторы в головном мозге. Проявляется это выраженным седативным и снотворным эффектами. Поэтому их не рекомендуется принимать во время работы представителям профессий, требующих особого внимания и быстрых реакций.

Применяют противогистаминные средства при различных аллергических поражениях кожи и слизистых оболочек: крапивнице, ангионевротическом отеке, сенной лихорадке, рините и конъюнктивите, при аллергических состояниях, связанных с применением медикаментов.

Стабилизаторы мембран тучных клеток блокируют вход ионов кальция в тучные клетки, что влечет стабилизацию мембран данных клеток и их гранул. В результате ослабляется дегрануляция клеток и снижается высвобождение спазмогенных веществ, в том числе гистамина (см. рис. 3). К данной группе лекарственных средств относятся **кромоглицевая кислота (кромолин-натрий), недокромил-натрий, кетотифен**. Легко понять, что стабилизаторы мембран тучных клеток эффективны только для профилактики аллергических заболеваний.

Кромоглициевая кислота и недокромил-натрия используют ингаляционно для профилактики (не для купирования) приступов бронхиальной астмы. Выпускаются в капсулах, содержащих порошок для ингаляций, и в виде раствора для ингаляций.

Кетотифен применяется внутрь для профилактики приступов бронхиальной астмы, сенной лихорадки, аллергических ринитов. Выпускается в капсулах и таблетках.

Противоаллергическое действие препаратов **глюкокортикоидных гормонов** связывают со способностью влиять на биосинтез белка и уменьшать количество антител, которые относятся к классу белковых соединений. Иммунодепрессивное действие **глюкокортикоидов** связывают с угнетением фазы пролиферации лимфоцитов. Подавляется также распознавание антигена (за счет снижения активности макрофагов). Препараты подавляют освобождение ферментов из лизосом, могут нарушать синтез комплемента. Также снижается продукция и действие ряда интерлейкинов, а кроме того – γ -интерферона.

Сочетание иммунодепрессивного и противовоспалительного действия определяет высокую эффективность глюкокортикоидов при многих аллергических состояниях.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Нестероидные противовоспалительные средства</i>		
Кислота ацетилсалициловая (Acidum acetylsalicylicum)	Внутрь 0,25-1,0	Порошок; таблетки по 0,1, 0,25 и 0,5
Индометацин (Indometacinum)	Внутрь 0,025-0,05	Капсулы, драже по 0,025
Диклофенак-натрий (Diclofenacum-natrium) (Вольтарен)	Внутрь 0,025-0,05; в/м 0,075	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 и 0,015; ампулы по 3 мл 2,5% раствора
Ибупрофен (Ibuprofenum)	Внутрь 0,2-0,4	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Нимесулид (Nimesulidum) (Нимулид, Найз)	Внутрь 0,1-0,2; наружно 1% гель	Таблетки по 0,1; 1% суспензия во флаконах по 50 мл; 1% гель по 30,0
Метамизол-натрий (Metamizolum-natrium) (Анальгин)	Внутрь, в/м и в/в 0,25-0,5	Порошок; таблетки по 0,5; ампулы по 1 и 2 мл 25% и 50% растворов
<i>Стероидные противовоспалительные средства</i>		
Гидрокортизон (Hydrocortisonum)	Наружно 1-2,5% мазь	1% и 2,5% мазь по 5,0 и 20,0
Преднизолон (Prednisolonum)	Внутрь 0,005-0,01; наружно 0,5% мазь	Таблетки по 0,001 и 0,005; 0,5% мазь по 10,0 и 20,0
Беклометазона дипропионат (Beclometasoni dipropionas)	Ингаляционно 0,00005-0,0001	Аэрозоль для ингаляций на 200 ингаляций (по 0,00005 в одной дозе)
Дексаметазон (Dexamethasonum)	Внутрь 0,0005-0,001	Таблетки по 0,0005
Триамцинолон (Triamcinolonum)	Внутрь 0,002-0,004	Таблетки по 0,004
Синафлан (Synaflanium)	Наружно 0,025% мазь	0,025% мазь по 10,0 и 15,0
Флуметазона пивалат (Flumethasoni pivalas)	Наружно 0,02% мазь	0,02% мазь по 15,0
<i>H₁-гистаминоблокаторы</i>		
Дифенгидрамина гидрохлорид (Diphenhydramini hydrochloridum) (Димедрол)	Внутрь 0,025-0,05; в/м 0,01-0,04; в/в кап 0,02- 0,04; наружно 3-10% мазь; в глаз 1-2 капли 0,2-0,5% раствора	Порошок; таблетки по 0,05; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора
Меггидролин (Meghydrolinum) (Диазолин)	Внутрь 0,05-0,2	Порошок; драже по 0,05 и 0,1

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Квифенадин (Quifenadinum) (Фенкарол)	Внутрь 0,025-0,05	Порошок; таблетки по 0,025
Хлоропирамин (Chloropyraminum)	Внутрь 0,025; в/м и в/в 0,02-0,04	Таблетки по 0,025; ампулы по 1 мл 2% раствора
Прометазина гидрохлорид (Promethazini hydrochloridum) (Дипразин, Пипольфен)	Внутрь, в/м и в/в 0,025	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,025; драже по 0,025 и 0,05; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Лоратадин (Loratadinum) (Кларитин)	Внутрь 0,01	Таблетки по 0,01; сироп, содержащий в 1 мл 0,001
<i>Стабилизаторы мембран тучных клеток</i>		
Кислота кромоглициевая (Acidum cromoglicicum) (Кромолин-натрий, Интал)	Ингаляционно содержимое 1 капсулы	Капсулы по 0,02
Кетотифен (Ketotifenum) (Задитен)	Внутрь 0,001	Капсулы и таблетки по 0,001; сироп, содержащий в 1 мл 0,0002

Лекция № 10

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Пожалуй, вряд ли будет преувеличением сказать, что диуретики – одни из важнейших препаратов в современной медицине. Показаниями для их применения являются самые различные патологии. В первую очередь, это заболевания сердечно-сосудистой системы в целом, и гипертоническая болезнь, в частности. Грамотное использование диуретиков может стать весьма эффективным оружием в борьбе с рядом серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом следует иметь в виду, что их немотивированное и бесконтрольное применение, напротив, может спровоцировать целый ряд очень серьезных побочных явлений вплоть до летального исхода. Поэтому мы преследуем цель помочь медицинскому специалисту надлежащим образом разобраться в особенностях применения диуретиков. Конечно, мы не ставим цель «объять необъятное» и прекрасно осознаем, что в рамках данной лекции нереально охарактеризовать все возможные аспекты фармакологии мочегонных средств. Однако наиболее важные моменты мы все же попытаемся выделить. Для их лучшего понимания кратко напомним физиологию мочевыделительной системы.

Физиология мочевыделительной системы

Почка – главный орган выведения. С его помощью из организма удаляется до 90% чужеродных веществ, продукты метаболизма, а также вода и электролиты. Основной структурной и функциональной единицей почки является нефрон (рис. 1).

Нефрон начинается с клубочка (1), где осуществляется процесс фильтрации проходящей по почечным сосудам крови. За сутки фильтруется порядка 150-180 л жидкости, однако выделяется всего 1,5-1,8 л (т.е. примерно 1% от профильтровавшегося количества), а остальной фильтрат подвергается реабсорбции (обратному всасыванию). Основными движущими силами фильтрации являются сила сердечного выброса, тонус приводящей почечной артерии, давление, создаваемое в капсуле Шумлянского-Боумана и реологические свойства крови (в первую очередь – ее вязкость). Еще одним важным процессом, обеспечивающим функционирование нефрона, является канальцевая секреция. Ее суть заключается в том, что некоторые вещества, не способные фильтроваться (например, крупномолекулярные соединения), из крови, минуя клубочек, попадают непосредственно в просвет

проксимального канальца. Данный транспорт является активным и осуществляется при помощи специальных переносчиков. Жидкая часть крови, прошедшая через клубочек, называется «первичная моча». Она представляет собой сложную коллоидную систему, состоящую из воды, электролитов (в первую очередь натрия, калия, хлора и кальция), белков, углеводов и т.д.

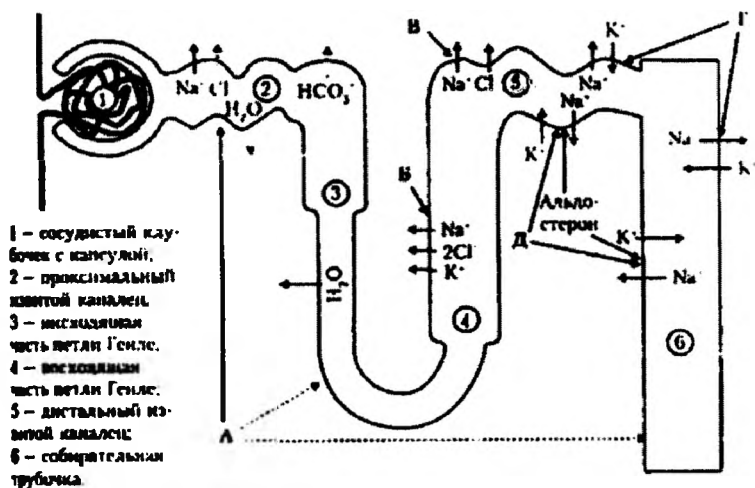


Рис. 1. Физиология нефрона и точки приложения действия диуретических средств

Первичная моча попадает в проксимальный каналец (3), где начинается реабсорбция электролитов и воды. Подчеркнем, что все механизмы обратного всасывания, по сути, подчинены достижению важнейшей для организма цели – реабсорбции ионов натрия. Как известно, прародители всех современных высших животных в ходе эволюции когда-то «вышли» из моря, вследствие чего плазма крови человека по своему составу во многом схожа с морской водой, содержащей значительное количество соли. Именно поэтому сохранение натрия в крови так необходимо для поддержания нормальной жизнедеятельности. Вода же во всех тканях, и в том числе в почках, транспортируется по осмотическому градиенту, создаваемому ионами натрия.

В проксимальных канальцах путем пассивной диффузии (т.е. по градиенту концентрации) всасывается обратно в кровь примерно 75% профильтрованного натрия, который создает осмотический градиент и тянет за собой воду.

К концу проксимального канальца концентрация натрия в нефроне и кровеносных сосудах выравнивается, что делает невозможным его дальнейшее пассивное всасывание. С этого момента натрий может реабсорбироваться только путем активного транспорта при помощи специфических переносчиков. Первым к решению этой задачи в конце проксимальных канальцев приступает так называемый Na^+/H^+ -обменник. Он реабсорбирует ионы натрия из мочи в клетку в обмен на ионы водорода, которые образуются в клетках эпителия проксимального канальца в результате распада угольной кислоты, синтезируемой здесь из углекислого газа и воды под действием фермента карбоангидраза. Образующаяся угольная кислота диссоциирует с образованием протонов водорода, необходимых для реабсорбции натрия, и гидрокарбонат-иона, поступающего в кровь на построение буферной системы (рис. 2). Таким способом реабсорбируется 1-2% от объема первоначального фильтрата.

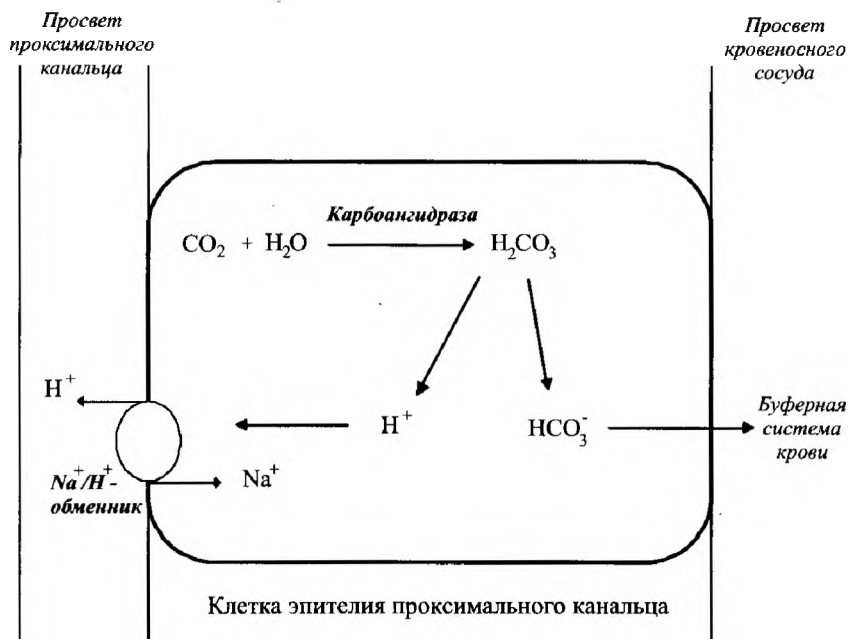


Рис. 2. Роль Na^+/H^+ обмена в процессе реабсорбции в проксимальных канальцах

Далее в петле Генле, а именно в ее толстом восходящем отделе, реабсорбция натрия осуществляется при помощи так называемого $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ котранспортера (NKCC). NKCC-котранспортер – это

протеин, локализующийся на апикальной мембране нефроцитов толстого восходящего отдела петли Генле. В его структуре имеются домены (места) для связывания 1 иона натрия, 1 – калия, и двух ионов хлора из мочи, протекающей по нефрону. Присоединив указанные электролиты, NKCC переносит их через мембрану внутрь клетки, осуществляя тем самым процесс реабсорбции (рис. 3). Подчеркнем, что данный транспорт носит характер симпорта, т.е. совместного, сцепленного перемещения ионов, не подразумевая обменных процессов, подобных вышеописанному Na^+/H^+ -обменнику. Поэтому движущей силой работы NKCC является внеклеточная концентрация соответствующих электролитов в моче, протекающей вблизи апикальной мембраны нефроцитов петли Генле. Необходимо отметить, что таким способом возвращается в кровь довольно значительная часть профильтрованного натрия и воды – 15-20%.

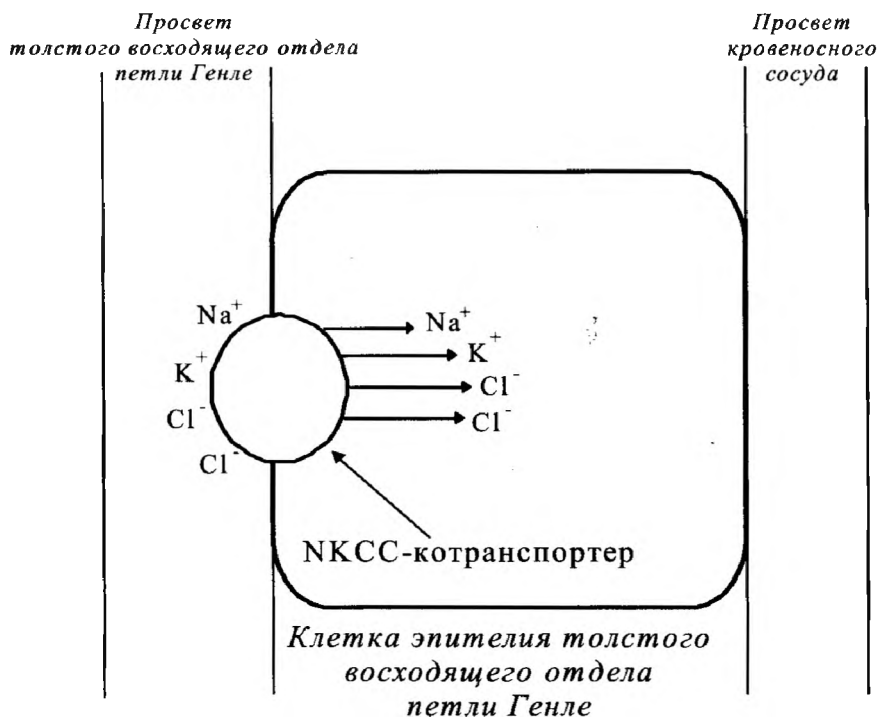


Рис. 3. Механизм реабсорбции в толстом восходящем отделе *петли* Генле

По мере дальнейшего продвижения фильтрата по нефрону, в дистальных канальцах подключается следующий транспортный

механизм, реализуемый еще одним белковым переносчиком – $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортером. Физиология его работы в чем-то сродни таковой для вышеописанного NKCC -транспортера. Однако есть ряд существенных отличий. Так, четвертичная структура $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортера включает лишь два связывающих домена: для одного иона натрия и для одного иона хлора, с помощью которых осуществляется непосредственное перемещение электролитов через апикальную мембрану эпителиоцитов дистальных канальцев (рис. 4). Как следствие, данный механизм обратного всасывания менее энергозатратен, но и менее емок – этим путем реабсорбируется не более 8-10% профильтровавшихся натрия и воды.

Таким образом, к концу дистальных канальцев суммарно реабсорбируется уже более 90% фильтрата. Тем не менее, процесс возвращения натрия продолжается, и организм, идя на последние, крайние меры, подключает здесь самый энергозатратный механизм, определяемый минералокортикоидным гормоном – альдостероном.

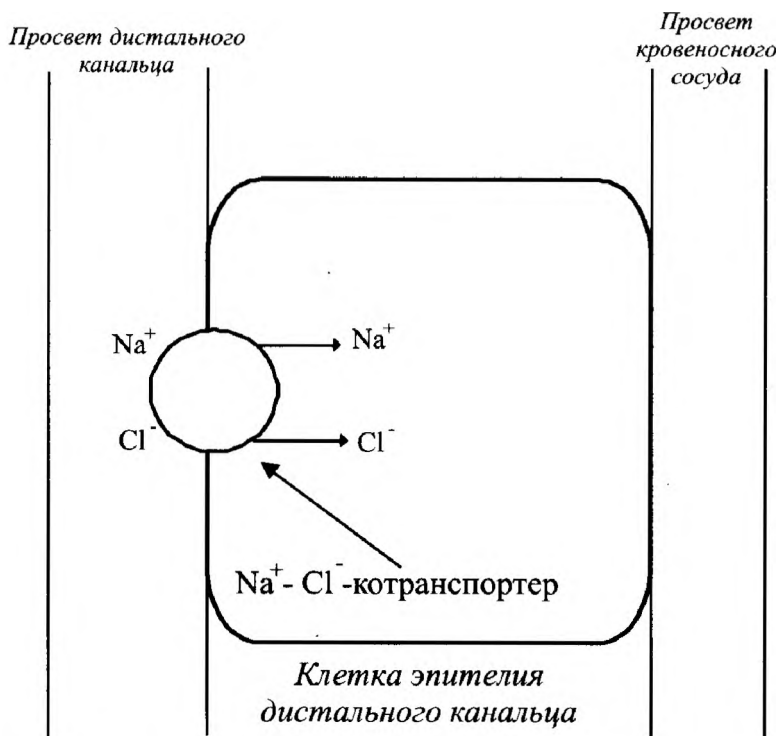


Рис. 4. Механизм реабсорбции в дистальных канальцах

Альдостерон вырабатывается в корковом веществе надпочечников и с током крови попадает в почки. Там, будучи стероидным гормоном, проникает через мембрану внутрь клетки, где связывается со своим цитозольным рецептором. Образуется транспортный комплекс гормон-рецептор. Этот комплекс затем поступает в ядро клетки, после чего рецептор отщепляется и возвращается на исходное место в цитоплазму, а сам гормон, оставшись в ядре, изменяет работу генетического аппарата, что приводит к синтезу специфической иРНК. Последняя направляется к рибосомам, где активирует синтез специального белка-переносчика, который затем поступает на апикальную мембрану нефроцита и осуществляет реабсорбцию одного иона натрия (рис. 5). Таким очень сложным способом удастся вернуть обратно в кровь еще 2-3% профильтровавшегося натрия.

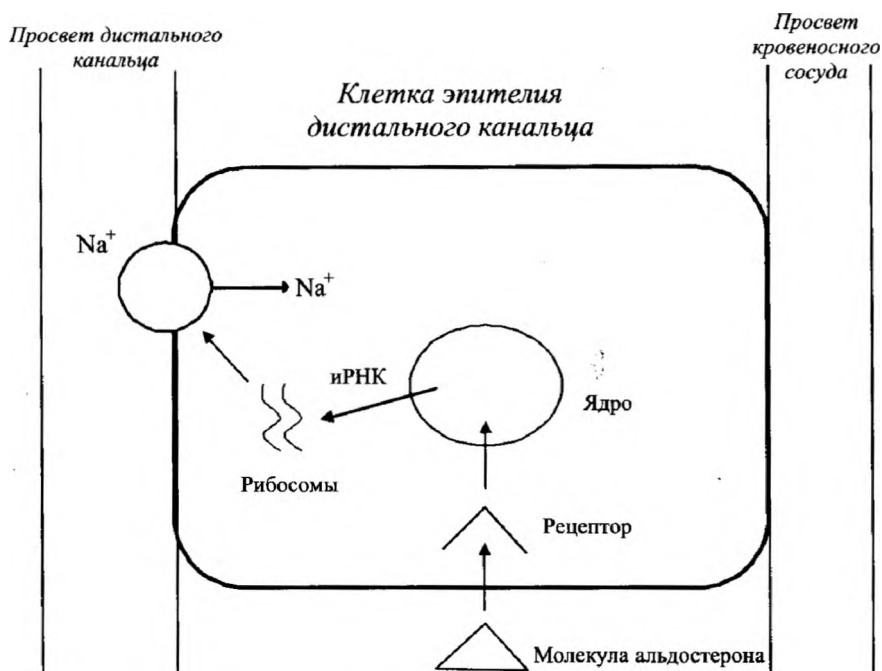


Рис. 5. Механизм действия альдостерона

Завершающим этапом реабсорбции является транспорт натрия, который реализуется в конце дистальных канальцев и собирательных трубках при помощи Na^+/K^+ -обменника. Этот белок, локализующийся на апикальной мембране уротелия, осуществляет обратное всасывание натрия в обмен на калий (Рис. 6). Таким путем реабсорбируется

1-2% от профильтровавшегося натрия и воды. Следует заметить, что в результате данного обмена из организма удаляются ионы калия – важнейший электролит для многих клеточных функций. Тем не менее, как уже было сказано выше, задача сохранения натрия для организма первична, все остальные процессы – второстепенны.

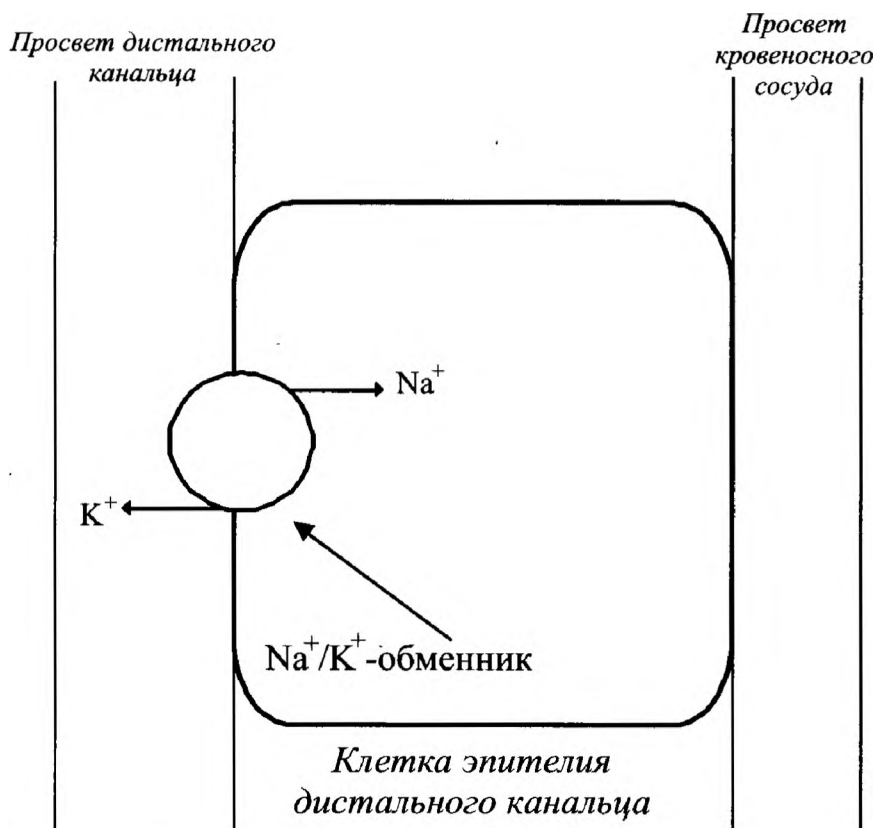


Рис. 6. Механизм Na^+/K^+ обмена в дистальных каналах

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Подчеркнем, что основная идея, положенная в основу механизма действия подавляющего большинства диуретиков, заключается в том, чтобы нарушить реабсорбцию ионов натрия. В этом случае значительно большее количество данного электролита будет экскретироваться, что повлечет рост выделения воды, поскольку, как уже

отмечалось, в организме она транспортируется главным образом по осмотическому градиенту, создаваемому именно ионами натрия.

Классификация диуретиков

1. Осмотические диуретики;
2. Ингибиторы карбоангидразы;
3. Петлевые диуретики;
4. Тиазидные диуретики;
5. Антагонисты альдостерона;
6. Калийсберегающие диуретики;
7. Растительные мочегонные средства.

Фармакологическая характеристика диуретиков

1. Осмотические диуретики

- маннит;
- мочеви́на.

Эти препараты применяются в основном при urgentных состояниях: отек мозга, отек легких, гипертонический криз и т.д. Они вводятся в больших дозах (прыжка 30 г) инфузионно. Механизм диуретического действия основан на том, что маннит и мочеви́на, попадая в нефрон, создают высокое осмотическое давление, нарушая тем самым обратное всасывание воды (Рис. 1, А).

Лекарственные формы:

- Маннит – флаконы по 500 мл, содержащие 30 г сухого вещества; ампулы по 200, 400 и 500 мл, содержащие 15% раствор препарата.
- Мочеви́на – флаконы по 250 и 500 мл, содержащие по 30, 45, 60 и 90 г сухого вещества.

2. Ингибиторы карбоангидразы

- ацетазоламид (диакарб).

Механизм действия данного препарат довольно сложен. Блокируя фермент карбоангидразу, ацетазоламид нарушает процесс синтеза угольной кислоты в клетках проксимальных канальцев (см. рисунок 2). В результате, не образуются протоны водорода, необходимые для работы Na^+/H^+ -обменника, что приводит к нарушению реабсорбции натрия и воды в конце проксимальных канальцев.

В качестве мочегонного средства ацетазоламид применяется редко, т.к. обладает сравнительно слабым диуретическим эффектом.

Однако у него есть ряд довольно специфических показаний к применению, выявленных в последние годы. Так, например, он оказывает благоприятный терапевтический эффект при лечении глаукомы. Данный эффект объясняется тем, что в образовании внутриглазной жидкости, усиление которого является одной из причин глаукомы, определенную роль играет карбоангидраза. Блокада этого фермента способствует уменьшению синтеза внутриглазной жидкости и снижению внутриглазного давления.

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали способность ацетазоламида ослаблять проявления горной болезни. Механизм его действия в данном случае можно объяснить следующим. Как известно, горная болезнь возникает при быстром подъеме человека на большую высоту, где состав воздуха существенно меняется. В этих условиях человек при дыхании получает значительно меньшее количество кислорода и, что особенно важно, углекислого газа, который является важнейшим физиологическим стимулятором дыхательного центра. В результате нарушается регуляция дыхания, изменяется водно-электролитный обмен, страдает оксигенация и кровоснабжение внутренних органов. Проявлениями данного состояния могут стать головокружение, головная боль и т.д. Наиболее опасное последствие – отек легких, сопровождающийся высокой летальностью. Ацетазоламид, блокируя карбоангидразу, увеличивает содержание в клетках углекислого газа, восстанавливая тем самым нормальную регуляцию дыхательного центра. Добавим, что в настоящее время основным средством борьбы с горной болезнью считается гормональный препарат дексаметазон. Тем не менее, проведенные исследования показали, что ацетазоламид является адекватной альтернативой дексаметазону, притом что его токсичность несоизмеримо ниже. Способность ацетазоламида стимулировать дыхательный центр позволяет считать его перспективным средством в лечении ночного апноэ (периодически возникающая остановка дыхания во время сна), а накопление в ЦНС углекислого газа приводит к расширению мозговых сосудов, что используется для диагностической оценки их эластичности.

Давно известна способность ацетазоламида облегчать течение эпилепсии, особенно у детей, что позволяет применять этот препарат в комплексной терапии этого заболевания.

Лекарственные формы: порошок, таблетки по 0,25.

3. Петлевые диуретики

- *фуросемид (лазикс);*
- *этакриновая кислота (урегит);*

- буметанид;
- клопамил (бринальдикс);
- торасемид и др.

Петлевые диуретики представляют большой практический интерес. Внедренные в клинику еще в начале 1960-х годов, они и по сей день применяются повсеместно. Механизм мочегонного действия основан на способности препаратов данной группы ингибировать $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -котранспортер в толстом восходящем отделе петли Генле (см. рисунок 3), в результате чего развивается быстрый и мощный диуретический эффект (до 15 л в сутки). Показаниями для применения являются такие urgentные состояния как острый отек мозга, отек легких, острая сердечная недостаточность, а также гипертоническая болезнь, особенно в период обострения (гипертонический криз). Гипотензивное действие петлевых диуретиков определяется уменьшением объема циркулирующей крови и снижением концентрации натрия в крови, что способствует повышению эластичности сосудов и уменьшению их чувствительности к катехоламинам (норадреналин и адреналин). Следует, однако, отметить, что, несмотря на мощный гипотензивный эффект, для длительного лечения гипертонической болезни эти препараты применять нецелесообразно из-за быстрого снижения диуретического эффекта (повторные введения характеризуются значительным ослаблением мочегонного действия), компенсаторного повышения артериального давления, нарушений электролитного баланса (гипокалиемия, гипохлоремия и т.д.), возможности развития псевдогиперпаратиреоза (заболевания, при котором повышена продукция паратиреоидного гормона) вследствие ингибирования канальцевой реабсорбции ионов кальция.

Лекарственные формы:

- Фуросемид – таблетки по 0,04; ампулы по 2 мл, содержащие 1%-ный раствор препарата.
- Этакриновая кислота – таблетки по 0,05; ампулы, содержащие по 0,05 натриевой соли этакриновой кислоты.
- Клопамид – таблетки по 0,02.

4. Тиазидные диуретики:

- гидрохлортиазид;
- циклометиазид;
- хлорталидон;
- индапамид и др.

Тиазидные диуретики – самая распространенная в амбулаторной практике группа мочегонных средств. Механизм действия данных

препаратов заключается в блокаде $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортера в дистальных канальцах (см. рисунок 4). В результате развивается достаточно выраженный диуретический эффект, который в отличие от эффекта петлевых диуретиков, сохраняется довольно продолжительное время. В этой связи препараты данной группы являются наиболее подходящими диуретиками для длительного лечения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, продолжительное введение тиазидных диуретиков сопряжено с целым рядом довольно серьезных побочных эффектов. Главный из них – выведение из организма ионов калия (калийуретическое действие). Как показали многолетние исследования, в которых были задействованы клиники различных государств, такое действие может привести к осложнениям со стороны работы сердца вплоть до так называемой «внезапной сердечной смерти». Поэтому применение тиазидных препаратов должно сочетаться с препаратами калия (калия хлорид, панангин и др.) и калийсберегающими диуретиками (см. ниже). К существенным побочным эффектам тиазидов следует также отнести диабетогенное действие, в основе которого лежит их способность активировать калиевые каналы в β -клетках поджелудочной железы, что приводит к нарушению продукции инсулина (см. тему «Гормональные лекарственные средства»), а также повышение концентрации уратов в крови (гиперурикемия).

Лекарственные формы:

- Гидрохлортиазид – таблетки по 0,025 и 0,1;
- Циклометиазид – таблетки по 0,0005;
- Хлорталидон – таблетки по 0,05;
- Индапамид – драже по 0,0025.

Следует также отметить, что тиазидные диуретики широко используются в различных комбинированных гипотензивных препаратах.

5. Антагонисты альдостерона

- *спиронолактон (верошпирон)*.

Механизм действия спиронолактона основан на способности блокировать альдостероновые рецепторы в дистальных канальцах, вследствие чего альдостерон не оказывает действие на почки, реабсорбция натрия и воды нарушается, развивается мочегонное действие (см. рисунок 5). Применяется в основном в комбинации с тиазидными и петлевыми диуретиками, т.к. сохраняет в организме ионы калия.

В последние годы выявлено новое направление в клиническом применении спиронолактона. Оказалось, что блокируя альдостероновые рецепторы, которые были обнаружены в миокарде, этот пре-

парат эффективно препятствует развитию сердечного ремоделирования. Этот патологический процесс активируется после инфаркта миокарда и направлен на замещение сохранившихся мышечных волокон соединительной тканью. Установлено, что использование спиронолактона в составе комбинированной терапии на 30% уменьшает смертность в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда.

Из других особенностей препарата известно, что он блокирует андрогенные (тестостероновые) рецепторы, в связи с чем у некоторых мужчин возможно развитие гинекомастии и импотенции. У женщин это свойство препарата с успехом используется в лечении различных гиперандрогений (заболевания, обусловленные повышенным уровнем тестостерона), в том числе гирсутизма, гипертрихоза, поликистоза яичников и др.

Лекарственные формы – таблетки по 0,025.

6. Калийсберегающие диуретики

- амилорид;
- триамтерен.

Механизм действия: блокируют Na^+/K^+ -обменник, находящийся в конце дистальных канальцев и начале собирательных трубок (см. рисунок 6). Обладают сравнительно слабым диуретическим эффектом. Главное свойство данных препаратов – способность сохранять в организме ионы калия, благодаря чему они и получили свое название. Применяются главным образом в комбинации с тиазидными диуретиками с целью предотвращения гипокалиемического действия последних.

Лекарственные формы:

- Триамтерен – капсулы по 0,05.

7. Растительные мочегонные средства

- трава хвоща полевого;
- листья брусники и толокнянки;
- трава зимостойкой;
- листья бадана и др.

Обладают умеренным мочегонным действием, которое развивается постепенно. Механизм действия чаще всего основан на усилении клубочковой фильтрации. Как правило, диуретический эффект сочетается с противомикробным (возможно, за счет образующегося гидрохинона), что позволяет с успехом использовать их в лечении микробных заболеваний мочевыводящих путей. Применяются в виде настоев, отваров. Входят в состав многих лекарственных растительных сборов.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; пути введения препаратов	Формы выпуска
Маннитол (Mannitolum) (Маннит)	В/в 0,5-1,5/кг	Порошок; флаконы, содержащие по 30,0 препарата (растворяют перед применением); ампулы по 200, 400 и 500 мл 15% раствора
Фуросемид (Furosemidum) (Лазикс)	Внутрь 0,04; в/м и в/в 0,02	Таблетки по 0,04; ампулы по 2 мл 1% раствора
Кислота этакриновая (Acidum etacrynicum) (Урегит)	Внутрь 0,05-0,1; в/в 0,05	Таблетки по 0,05; ампулы, содержащие 0,05 препарата (растворяют перед применением)
Буметанид (Bumetanidum)	Внутрь 0,001-0,002; в/м и в/в медленно 0,0005-0,0015	Таблетки по 0,001; ампулы по 2 мл 0,025% раствора
Клопамид (Cloramidum) (Бринальдикс)	Внутрь 0,01-0,04	Таблетки по 0,02
Гидрохлортиазид (Hydrochlorthiazidum) (Дихлотиазид, Гипотиазид)	Внутрь 0,025-0,05	Таблетки по 0,025 и 0,1
Циклопентиазид (Cyclopenthiazidum) (Циклометиазид)	Внутрь 0,0005-0,0015	Таблетки по 0,0005
Хлорталидон (Chlortalidonum) (Оксодолин)	Внутрь 0,025-0,1	Таблетки по 0,05
Спинонолактон (Spironolactonum) (Верошпирон)	Внутрь 0,025-0,05	Таблетки по 0,025
Триамтерен (Triamterenum)	Внутрь 0,05-0,1	Капсулы по 0,05

Лекция № 11

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Проблема повышения артериального давления (АД) невероятно сложна. Открытия, которые постоянно происходят в медицине, делают эту проблему все более многогранной и разветвленной. Разрешая одни вопросы, мы сталкиваемся с новыми. Повышение АД, обозначаемое термином «гипертензия», может быть симптомом некоторых заболеваний, например, почек (почечная гипертензия) или надпочечников (опухоль надпочечников – феохромоцитома). В данном случае терапия должна быть направлена не столько на снижение АД, сколько на ликвидацию причины гипертензии, т.е. на лечение основного заболевания. Но чаще повышение АД является проявлением так называемой эссенциальной гипертензии, которая имеет более известное название «гипертоническая болезнь» (ГБ).

Согласно современному определению, *гипертоническая болезнь* – это заболевание, вызываемое множеством разнородных факторов, в основе которого лежит генетический полигенный структурный дефект, обуславливающий высокую активность прессорных механизмов длительного действия. Если сказать проще – причиной гипертонической болезни являются генетические нарушения, обуславливающие стойкое повышение артериального давления.

В настоящее время принята следующая градация параметров уровня АД, позволяющая специалисту дифференцировать формы гипертонической болезни:

- Оптимальное АД $\leq 120/80$ мм рт. ст.;
- Нормальное АД $< 130/85$ мм рт. ст.;
- Повышенное нормальное АД 130-139/85-90 мм рт. ст.;
- АГ I степень 140-159/90-99 мм рт. ст.;
- АГ II степень 160-179/100-109 мм рт. ст.;
- АГ III степень $> 180/110$ мм рт. ст.

Из представленного перечня следует, что гипертонической болезни соответствуют показатели АД 140-159/90-99 мм рт. ст. и выше. Очень часто такие состояния нуждаются в медикаментозной терапии. Прежде чем приступить к рассмотрению современных гипотензивных средств, необходимо напомнить механизмы регуляции АД в организме человека, ибо все без исключения препараты оказывают свое

фармакологическое действие, влияя на тот или иной этап данной регуляции.

Напоминаем, что уровень АД зависит от целого ряда обстоятельств. Во-первых, это гемодинамические факторы: 1) минутный объем сердца, зависящий от сократительной способности миокарда; 2) общее сосудистое сопротивление, которое определяется эластичностью аорты и периферических сосудов; 3) реологические свойства крови, в первую очередь – вязкость. Во-вторых, регуляция работы системы по поддержанию уровня АД осуществляется с помощью сложных нейрогуморальных влияний. Эти влияния обеспечиваются главным образом активностью симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Структуру симпатической нервной системы (СНС) можно представить следующим образом (рис. 1). Нервное волокно берет начало в центральной нервной системе (головной мозг и спинной мозг), от симпатических центров отходит короткое преганглионарное волокно, заканчивающееся N-холинорецептором симпатических ганглиев.

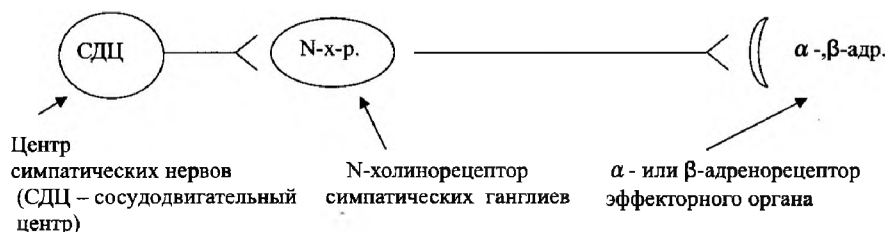


Рис. 1. Строение симпатического нервного волокна

Длинное постганглионарное волокно заканчивается в эффекторных органах адренорецепторами. Эти рецепторы делятся на несколько подтипов, имеющих различную локализацию и выполняющих разные функции (табл. 1).

Стимуляция β-адренорецепторов в почках приводит к усилению продукции ренина. Это событие запускает каскад реакций, обеспечивающих работу так называемой *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС). Ренин, являясь протеолитическим ферментом, расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина I. Последний под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) переходит в ангиотензин II (рис. 2).

Типы адренорецепторов их локализация и эффекты

Тип адрено-рецептора	Основное место локализации адренорецептора	Эффект, возникающий при стимуляции адренорецептора
α_1 -	1. Гладкая мускулатура полостных кровеносных сосудов	1. Повышение тонуса (спазм) полостных кровеносных сосудов
α_2 -	1. Тормозные клетки сосудодвигательного центра 2. Пресинаптическая мембрана адренергического синапса	1. Угнетение сосудодвигательного центра → снижение симпатической импульсации на полостные кровеносные сосуды → снижение тонуса (расширение) полостных кровеносных сосудов 2. Уменьшение проницаемости пресинаптической мембраны → ослабление выхода норадреналина из везикул → угнетение передачи нервного импульса по симпатическому нервному волокну
β_1 -	1. Стимулирующие клетки сосудодвигательного центра 2. Миокард 3. Печень 4. Почки (клетки юкстагломерулярного аппарата – ЮГА)	1. Активация сосудодвигательного центра → усиление симпатической импульсации на полостные кровеносные сосуды → повышение тонуса (спазм) полостных кровеносных сосудов 2. Увеличение частоты (ЧСС) и силы сердечных сокращений (ССС). 3. Усиление гликогенолиза (распад гликогена до глюкозы в клетках печени) 4. Увеличение секреции ренина (см. ниже)

Тип адрено- рецептора	Основное место локализации адренорецептора	Эффект, возникающий при стимуляции адренорецептора
β_2 -	1. Кровеносные со- суды жизненно важных внутрен- них органов (не путать с полостны- ми кровеносными сосудами!): сердце, легкие, печень и др. 2. Бронхи 3. Мускулатура матки (миометрий) 4. Пресинаптическая мембрана адренер- гического синапса 5. Почки (клетки юк- стагломерулярного аппарата – ЮГА)	1. Расширение кровеносных сосудов жизненно важных органов → усиление кровос- набжения этих органов 2. Расширение бронхов → усиление оксигенации и газообмена в легких 3. Уменьшение сократимости миометрия 4. Увеличение проницаемости пресинаптической мем- браны → усиление выхода норадреналина из везикул → стимуляция передачи нерв- ного импульса по симпати- ческому нервному волокну 5. Увеличение секреции ренина (см. ниже)
β_3 -	Жировая ткань (адипоциты)	Усиление липолиза (распад жиров до глицерина и свобод- ных жирных кислот)

Ангиотензин II выполняет две важные функции. Во-первых, он является мощным вазоконстриктором (по силе сосудосуживающего действия превосходит норадреналин в 40-50 раз). Во-вторых, стимулирует выработку в корковом веществе надпочечников минералокортикоидного гормона альдостерона, который усиливает реабсорбцию натрия и воды в дистальных канальцах почек. В результате существенно увеличивается объем циркулирующей крови, а также значительно повышается концентрация в плазме крови ионов на-

трия, который уменьшает эластичность мышечной стенки сосудов и увеличивает ее чувствительность к прессорному действию норадреналина и адреналина (рис. 3). Все это обуславливает существенное увеличение артериального давления.

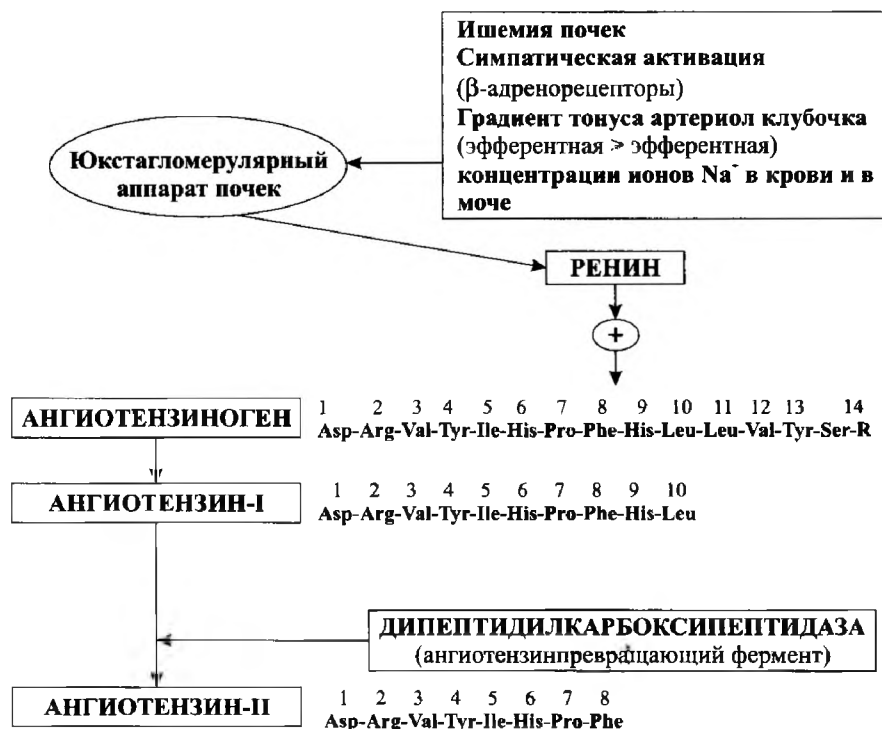


Рис. 2. Схема образования ангиотензина II

Кроме того, уровень АД определяется так называемыми миогенными влияниями. Миогенные сократительные реакции во многом обеспечиваются переносом ионов через мембраны клеток гладкой мускулатуры сосудов. Особенно велика здесь роль ионизированного кальция, который является основным фактором мышечного сокращения. В миоцитах ионы кальция (Ca^{2+}) связывают белок тропонин и «уводят» его из акто-миозинового комплекса (в состоянии покоя мышечными волокна актина и миозина разделены тропонином). В результате актин и миозин соединяются, возникает мышечное сокращение (рис. 4).

Естественно, что уровень АД в значительной степени зависит от активности механизмов регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .



Рис. 3. Эффекты ангиотензина II



Рис. 4. Роль ионов кальция в мышечном сокращении

Указанные механизмы, в свою очередь, определяются уровнем внутриклеточного содержания циклических нуклеотидов (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат), NO (эндотелиальный релаксирующий фактор) и некоторых других факторов (рис. 5).

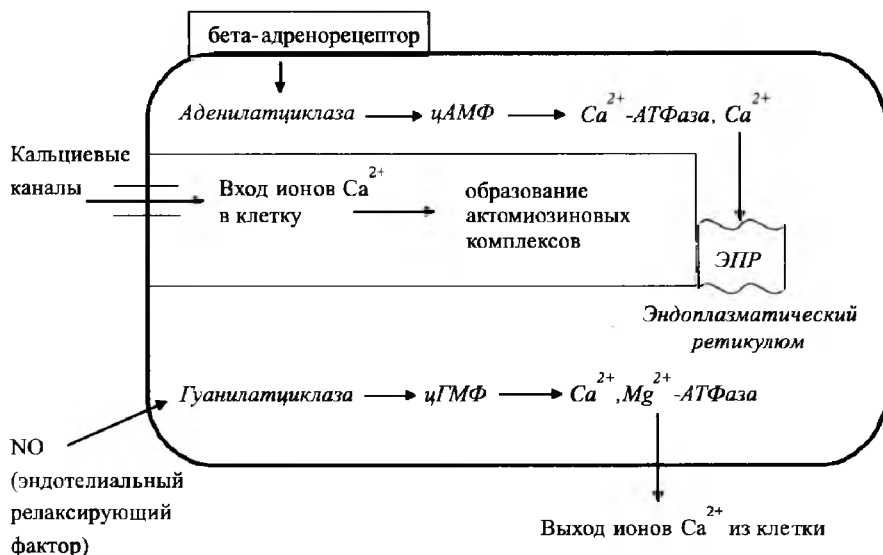


Рис. 5. Схема регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+}

Активация мембранного фермента аденилатциклазы приводит к накоплению цАМФ, который стимулирует кальцевую АТФазу (Ca^{2+} -АТФаза). Она «загоняет» свободный кальций в эндоплазматический ретикулум (ЭПР). Последний является местом внутриклеточного депонирования кальция. В результате концентрация свободных ионов Ca^{2+} в клетке снижается, мышцы расслабляются. Стимуляция другого мембранного фермента – гуанилатциклазы – реализуется в накоплении цГМФ и активации $\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$ -АТФазы, которая выбрасывает кальций из клетки, что, в свою очередь, приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Напомним также, что основным путем поступления ионов Ca^{2+} в клетку являются кальцевые каналы.

Знание механизмов регуляции АД и их нарушений необходимо медицинскому специалисту для понимания возможных путей воздействия лекарственных средств на различные звенья патогенеза гипертонической болезни.

Пути медикаментозного снижения артериального давления:

1. Ослабить активность симпатической нервной системы;
2. Ингибировать систему РААС;
3. Уменьшить концентрацию свободных ионов кальция в клетках мускулатуры сосудов.

На основании указанных подходов к лечению гипертонической болезни приведем классификацию антигипертензивных лекарственных средств.

Классификация антигипертензивных лекарственных средств

1. Лекарственные средства, угнетающие активность симпатической нервной системы

1.1. Средства центрального действия

а) Седативные средства

- фенобарбитал;
- бензодиазепины и др.;
- магния сульфат и др.

б) Агонисты α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов

- клонидин (клофелин);
- метилдофа (альдомет);
- гуанфацин;
- моксонидин.

1.2. α -адреноблокаторы;

а) Неселективные α_1 - и α_2 -адреноблокаторы

- фентоламин;
- ницерголин;
- дигидроэрготамин и др.

б) Селективные α_1 -адреноблокаторы

- празозин;
- доксазозин;
- тамсулозин и др.

1.3. β -адреноблокаторы;

а) Неселективные β_1 - и β_2 -адреноблокаторы

- пропранолол (анаприлин);
- окспренолол.

б) Селективные β_1 -адреноблокаторы

- метопролол;
- бисопролол;
- небиволол и др.

1.4. Симпатолитики

- октадин;
- резерпин.

2. Лекарственные средства, угнетающие активность системы РААС

2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

- каптоприл;
- эналаприл;
- лизиноприл;

- фозиноприл и др.
- 2.2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов**
 - лозартан;
 - ирбесартан и др.
- 2.3. Блокаторы альдостероновых рецепторов**
 - спиронолактон.
- 3. Лекарственные средства, влияющие на внутриклеточный метаболизм ионов**
 - 3.1. Блокаторы кальциевых каналов**
 - нифедипин;
 - исрадипин;
 - верапамил;
 - дилтиазем и др.
 - 3.2. Активаторы калиевых каналов**
 - миноксидил;
 - диазоксид.
 - 3.3. Стимуляторы образования оксида азота (NO)**
 - молсидомин;
 - натрия нитропруссид.
 - 3.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы**
 - папаверина гидрохлорид;
 - бендазол (дибазол);
 - ксантины (теофиллин, теобромин);
 - гидралазин (апрессин).

Фармакологическая характеристика антигипертензивных средств

1. Лекарственные средства, угнетающие активность симпатической нервной системы

1.1. Средства центрального действия

а) Седативные средства

Эти средства неспецифически угнетают ЦНС, в том числе – судодвигательный центр. Это приводит к ослаблению симпатических влияний на мускулатуру стенки полостных сосудов, которые в результате этого расширяются, давление понижается.

б) Агонисты α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов

Механизм действия средств данной группы заключается в стимуляции α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов, находящихся в тормозных клетках судодвигательного центра. Это при-

водит к общему угнетению сосудодвигательного центра и снижению симпатических влияний на полостные кровеносные сосуды. В результате происходит расширение этих сосудов, что приводит к снижению АД (см. рис. 6).

Клонидин обладает самым мощным гипотензивным действием из препаратов данной группы. Важно отметить, что при этом он выражено угнетает ЦНС, особенно в сочетании с наркотическими веществами – вплоть до снотворного действия. Поэтому клонидин имеет еще и токсикологическое значение, особенно актуальное в контексте его криминального использования с целью ограбления.

Необходимо помнить, что описываемые средства должны применяться регулярно строго в соответствии с назначенной схемой терапии, а их отмена должна проводиться постепенно, что обусловлено риском развития так называемого «синдрома отмены». Этот синдром возникает на фоне резкого прекращения приема описываемых препаратов и проявляется значительным увеличением артериального давления. Кроме того, пациентам, получающим лечение гипотензивными средствами центрального действия, в категорической форме запрещается употребление алкогольных напитков, т.к. может возникнуть потенцирование наркотического действия этанола, результирующее в мощном угнетении центральной нервной системы вплоть до потери сознания и даже летального исхода.

Добавим также, что в механизме действия магния сульфата важную роль играет конкуренция с ионами кальция в клетках гладкой мускулатуры сосудов, в результате чего концентрация последних снижается, сосуды расширяются, давление понижается.

1.2. α -адреноблокаторы

а) Неселективные α_1 - и α_2 -адреноблокаторы

Эти препараты блокируют α_1 -адренорецепторы в полостных кровеносных сосудах, приводя к ослаблению влияния на них сосудодвигательного центра. Как следствие, сосуды расширяются, АД снижается.

Кроме того, препараты данной группы блокируют α_2 -адренорецепторы, находящиеся на пресинаптической мембране адренергического синапса (см. табл. 1). Данное действие приводит к усилению выброса норадреналина, который затем оказывает свое прессорное и кардиотоническое действие, значительно ослабляя гипотензивный эффект и приводя к тахикардии. Наличие указанных побочных эффектов ограничивает применение препаратов данной группы в лечении ГБ – их используют главным образом для купирования гипер-

тонического криза и при опухоли надпочечников феохромоцитоме, сопровождающейся повышенным выбросом адреналина.

б) Селективные α_1 -адреноблокаторы

Механизм действия: блокада α_1 -адренорецепторов в полостных кровеносных сосудах $\rightarrow$ ослабление вазоконстрикторного влияния сосудодвигательного центра $\rightarrow$ расширение этих сосудов $\rightarrow$ снижение АД.

Данные препараты не имеют столь выраженных побочных эффектов как у неселективных α -адреноблокаторов, поэтому могут применяться для длительного лечения ГБ.

1.3. β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы обладают одним из самых широких спектров гипотензивной активности. В общей сложности у них насчитывается 4 механизма для снижения артериального давления. К таковым относятся:

- *Угнетение сосудодвигательного центра* вследствие блокады находящихся в активирующей части сосудодвигательного центра (СДЦ) β_1 -адренорецепторов (рис. 6).
- *Ослабление работы сердца* вследствие блокады находящихся в миокарде β_1 -адренорецепторов (см. табл. 1).
- *Уменьшение выработки ренина* вследствие блокады β -адренорецепторов в клетках юстагломерулярного аппарата почек (см. табл. 1).
- *Ингибирование выхода норадреналина через пресинаптическую мембрану* вследствие блокады β -адренорецепторов на пресинаптической мембране (рис. 7). Блокада β_2 -адренорецепторов на пресинаптической мембране уменьшает проницаемость этой мембраны, норадреналин не выходит в синаптическую щель, стимуляция постсинаптических α_1 -адренорецепторов ослабляется, сосуды расширяются, артериальное давление снижается.

В связи с многогранностью описанных механизмов действия, определяющих высокую активность препаратов данной группы, β -адреноблокаторы входят в перечень так называемых «препаратов первой линии» в терапии ГБ. Следует, однако, помнить, что они с осторожностью назначаются людям, страдающим заболеваниями бронхолегочной системы, что объясняется наличием в мускулатуре бронхов β_2 -адренорецепторов, блокада которых может спровоцировать бронхоспазм. Кроме того, β -адреноблокаторы нельзя использовать при сердечной недостаточности и брадиаритмиях. В остальных случаях при правильном применении они достаточно хорошо переносятся.

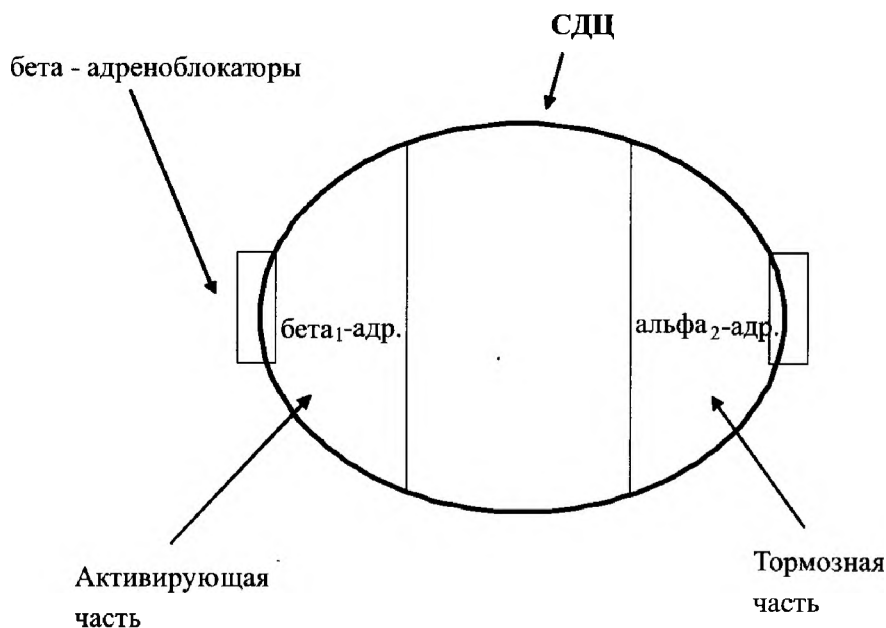


Рис. 6. Механизм угнетения сосудодвигательного центра при применении β -адреноблокаторов

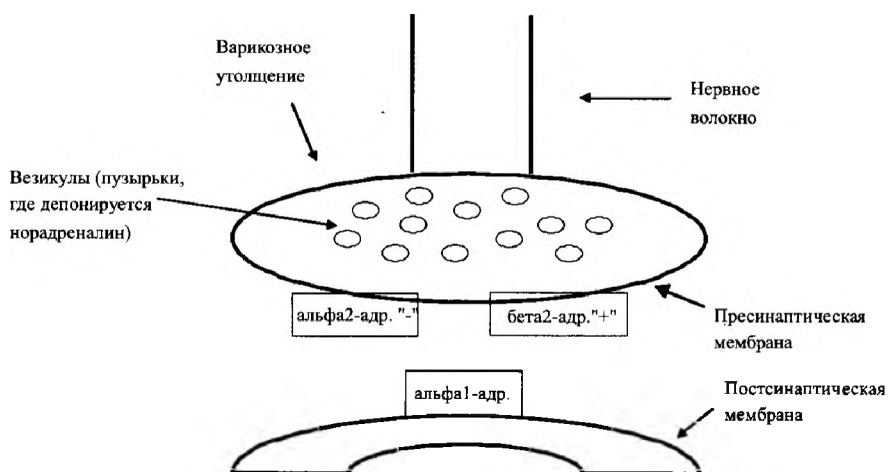


Рис. 7. Механизм ингибирования выхода норадреналина через пресинаптическую мембрану при применении β -адреноблокаторов

1.4. Симпатолитики

Механизм действия: опустошают запасы эндогенного норадреналина в адренэргических синапсах, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов по симпатическим волокнам на мускулатуру сосудов. Сосуды расслабляются, давление понижается.

2. Лекарственные средства, угнетающие активность системы РААС

2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Ингибиторы АПФ – весьма важная группа гипотензивных средств. Еще в начале XX века стало известно о влиянии нейрогуморальных факторов на развитие артериальной гипертензии. К 1950-м годам окончательно сформировалось представление о важной роли системы РААС в поддержании уровня АД. Начался поиск веществ, способных подействовать на данную систему, и в 1971 году из яда бразильской гремучей змеи был синтезирован первый в мире ингибитор АПФ – тепротид, который использовался в клинической практике очень недолго из-за высокой токсичности. Тем не менее, продолжение исследований механизма функционирования ренин-ангиотензин-альдестероновой системы привело к тому, что в 1975 году был создан первый таблетированный ингибитор АПФ – каптоприл. Это было революционным открытием, начавшим новую эру в терапии артериальной гипертензии.

Механизм действия средств описываемой группы заключается в нарушении образования ангиотензина II из ангиотензина I посредством ингибирования АПФ (см. рисунок 2). Как следствие, происходит уменьшение эффектов ангиотензина II на сосуды и сердце (см. рисунок 3), что влечет за собой расширение полостных кровеносных сосудов и уменьшение работы сердца и снижение АД.

Обладают сравнительно сильным гипотензивным действием, в связи с чем их применяют при различных формах ГБ. При правильном подборе доз обычно хорошо переносятся, однако нельзя забывать об одном довольно специфическом побочном эффекте: в условиях длительного лечения ингибиторы АПФ могут провоцировать развитие сухого кашля. Данное явление объясняется тем, что описываемые препараты блокируют инактивацию эндогенного медиатора брадикинина, который, обладая целым спектром влияний на организм, в том числе раздражает слизистую дыхательных путей, способствуя тем самым возникновению непродуктивного кашля, который проходит самостоятельно после отмены препаратов.

2.2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Механизм действия: конкурентное блокирование ангиотензиновых AT_1 -рецепторов в стенке полостных сосудов и в миокарде → уменьшение эффектов ангиотензина II на сосуды и сердце (см. рисунок 3) → расширение полостных кровеносных сосудов и уменьшение работы сердца → снижение АД.

Являются более современными средствами лечения ГБ, чем ингибиторы АПФ. Обладают превосходящим по силе действием, возникающий эффект сохраняется значительно дольше (примерно 24 часа), вероятность развития побочных реакций ниже.

2.3. Блокаторы альдостероновых рецепторов

Механизм действия: блокада альдостероновых рецепторов в почках → ослабление реабсорбции натрия и воды → уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) → снижение АД.

Спиринолактон наиболее эффективен в тех случаях, когда гипертензия сопровождается повышенным уровнем альдостерона в крови. Следует, однако, отметить, что спектр фармакологической активности описываемого препарата не ограничивается блокадой только альдостероновых рецепторов. Как показали многочисленные исследования, спинолактон обладает способностью ингибировать так называемые андрогенные рецепторы, оказывая таким образом антагонистический эффект мужскому половому гормону тестостерону. Отсюда вытекает два очень важных момента: во-первых, данный препарат нельзя применять мужчинам, поскольку в противном случае может развиваться феминизация, сопровождающаяся гипотрофией половых желез вплоть до импотенции; а во-вторых, спинолактон может с успехом использоваться для терапии гиперандрогенемии у женщин.

При рассмотрении лекарственных средств, ослабляющих активность системы РААС, отдельного внимания заслуживает гипотензивный препарат **алискерен**. Он имеет отличный механизм действия: непосредственно блокирует ренин, не позволяя ему осуществить переход ангиотензиногена в ангиотензин I. Согласно опубликованным результатам клинических исследований, алискерен обладает мощным гипотензивным действием, сопоставимым по силе с тиазидными диуретиками. Кроме того, было установлено, что эффект алискерена сохраняется значительно дольше других препаратов этой группы, и, что немаловажно, в терапевтических дозах он практически не оказывает токсических влияний на организм человека. Учитывая вышесказанное, можно резюмировать, что алискерен является очень перспективным

гипотензивным средством (в некоторых источниках его даже позиционируют как препарат нового поколения в терапии ГБ).

3. Лекарственные средства, влияющие на внутриклеточный метаболизм ионов

3.1. Блокаторы кальциевых каналов

Механизм действия: блокада кальциевых каналов на мембране клеток гладкой мускулатуры сосудов и сердца (см. рисунок 5) → нарушение входа ионов кальция в клетку → уменьшение количества свободных ионов кальция в цитоплазме → снижение количества актомиозиновых комплексов (см. рисунок 4) → расслабление гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и уменьшение работы сердца → снижение АД.

Находят очень широкое применение в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Обладают довольно выраженным гипотензивным действием, поэтому наряду с β -адреноблокаторами и диуретиками являются препаратами «первой линии» в терапии ГБ. Значимых отличительных особенностей выделить трудно. Дозировка и схема лечения подбираются индивидуально в зависимости от состояния больного. Существенных побочных эффектов не имеют, однако необходимо помнить, что верапамил не применяют одновременно с β -адреноблокаторами, т.к. это может вызвать блокаду проведения импульсов в миокарде и спровоцировать серьезные нарушения в работе сердца.

3.2. Активаторы калиевых каналов

Механизм действия: активация калиевых каналов на мембране клеток гладкой мускулатуры кровеносных сосудов → выход ионов калия из клетки → гиперполяризация клеточной мембраны → закрытие потенциалзависимых кальциевых каналов (см. рисунок 5) → нарушение входа в клетку ионов кальция → уменьшение количества свободных ионов кальция в цитоплазме → снижение количества актомиозиновых комплексов (см. рисунок 4) → расслабление гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и уменьшение работы сердца → снижение АД.

Обладают довольно мощным гипотензивным действием, в связи с чем их используют в основном при тяжелых формах ГБ, резистентной к другим сосудорасширяющим средствам. Обычно сочетают с β -адреноблокаторами и диуретиками.

Необходимо отметить интересную особенность миноксидила. Эмпирическим путем было установлено, что он обладает способностью усиливать рост волос на голове при облысении. Поэтому был

выпущен специальный препарат для местного применения, содержащий 2% миноксидила, который получил торговое название «ригейн». Препарат наносят на пораженные участки головы по 1 мл 2 раза в день, лечение осуществляется длительно (до года и более). При правильном применении у больных с длительностью патологии не более 3-5 лет оказывает весьма выраженный положительный эффект.

3.3. Стимуляторы образования оксида азота (NO)

Механизм действия: являясь донаторами NO, увеличивают образование оксида азота NO в клетках гладкой мускулатуры сосудов (преимущественно вен) → стимуляция гуанилатциклазы (см. рисунок 5) → накопление цГМФ → активация Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы → выброс кальция из клетки уменьшение количества свободных ионов кальция в цитоплазме → снижение количества актомиозиновых комплексов (см. рисунок 4) → расслабление гладкой мускулатуры кровеносных сосудов → снижение АД.

3.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Механизм действия: ингибирование фосфодиэстеразы в клетках гладкой мускулатуры кровеносных сосудов → накопление цАМФ (см. рисунок 5) → активация Ca^{2+} -АТФазы → депонирование кальция в эндоплазматическом ретикулуме → уменьшение количества свободных ионов кальция в цитоплазме → снижение количества актомиозиновых комплексов (см. рисунок 4) → расслабление гладкой мускулатуры кровеносных сосудов → снижение АД.

Следует отметить, что бендазол обладает способностью угнетать ЦНС, а также обладает адаптогенным действием.

Применение препаратов данной группы для лечения ГБ ограничено, поскольку их эффект значительно менее выражен, чем у других гипотензивных средств, а также потому, что они вызывают рефлекторное усиление работы сердца, что при ГБ крайне нежелательно.

Комбинированная терапия гипертонической болезни

Согласно современным представлениям, лечение гипертонической болезни предпочтительно осуществлять путем комбинированной терапии, для чего сегодня создано большое количество различных препаратов, включающих в свой состав несколько действующих средств. Перечислить названия этих препаратов не представляется возможным, однако можно выделить общие требования, предъявляемые к ним:

- воздействие на различные прессорные механизмы повышения АД;
- синергизм действия;
- отсутствие усиливающего влияния на факторы риска;
- благоприятное воздействие на органы-мишени;
- возможность сочетания различных дозировок комбинируемых препаратов;
- снижение частоты побочных эффектов (низкая доза препаратов + взаимная нейтрализация их побочных эффектов);
- удобство приема, что увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Антигипертензивные средства</i>		
Клонидин (Clonidine) (Клофелин)	Внутрь 0,000075-0,00015; п/к, в/м и в/в 0,00005-0,001 (в/в медленно в 10 мл 0,9% NaCl)	Таблетки по 0,000075 и 0,00015; ампулы по 1 мл 0,01% раствора
Метилдофа (Methyldophum) (Альдомет)	Внутрь 0,25	Таблетки по 0,25
Гуанфацин (Guanfacinum) (Эстулик)	Внутрь 0,0005-0,003	Таблетки по 0,0005, 0,001 и 0,002
Моксонидин (Moxonidine) (Физиотенз)	Внутрь по 0,0002-0,0004	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0002, 0,0003 и 0,0004
Магния сульфат (Magnii sulfas)	В/м и в/в 1,0-5,0	Ампулы по 5, 10 и 20 мл 20% и 25% растворов
Каптоприл (Captoprilum)	Внутрь 0,025-0,05	Таблетки по 0,025
Эналаприл (Enalaprilum)	Внутрь 0,01-0,02	Таблетки по 0,005, 0,01 и 0,02
Лозартан (Losartanum)	Внутрь 0,1	Таблетки по 0,1
Нифедипин (Nifedipinum) (Фенигидин)	Внутрь 0,01-0,02	Таблетки, драже и капсулы по 0,005, 0,01, 0,02 и 0,03
Дилтиазем (Diltiazemum) (Кардил)	Внутрь 0,03-0,24	Таблетки по 0,03, 0,06, 0,09 и 0,12; капсулы депо по 0,12, 0,18 и 0,24
Диазоксид (Diazoxidum)	В/в 0,075-0,3	Ампулы по 0,3 (20 мл)
Миноксидил (Minoxidilum)	Внутрь 0,0025-0,01	Таблетки по 0,0025 и 0,01
Натрия нитропруссид (Natrii nitroprussidum)	В/в кап 2,5-3,6 мкг/кг в 1 мин	Ампулы по 0,05 (растворяют перед применением)

Лекция № 12

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ишемическую болезнь сердца (ИБС) с полным основанием считают эпидемией современного мира. Летальность только от острых форм этого заболевания занимает первое место. Сегодня ИБС в развитых странах мира достоверно регистрируется у 40% людей в возрасте 50-70 лет, занимающихся умственным трудом на фоне малой физической активности. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в Российской Федерации почти 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС. При этом лечение ИБС требует немалых финансовых затрат, растущих пропорционально уровню жизни в конкретной стране. Достаточно привести пример, что ежегодные прямые затраты на лечение ИБС в США составляют примерно 22 млрд. долларов, тогда как в Российской Федерации эта цифра несоизмеримо ниже, и колеблется, по разным данным, от 200 до 500 млн. долларов. Таким образом, огромная социальная значимость ИБС не вызывает сомнения, что определяет высокую актуальность изучения лекарственных средств для лечения этого заболевания.

В основе ИБС – *несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и тем его количеством, которое поступает по коронарным артериям, снабжающим сердце*. Основными причинами этого несоответствия являются:

- 1) Коронарокардиосклероз, когда 75% и более просвета коронарных сосудов закупорено склеротической бляшкой;
- 2) Непомерная физическая и/или психическая нагрузка на сердце;
- 3) Другие причины: холод, анатомическое несоответствие (юношеская стенокардия) и др.

Кроме того, выявлен ряд факторов, способствующих развитию ИБС:

- гиперхолестеринемия (повышенное содержание холестерина в плазме крови);
- сахарный диабет;
- ожирение;
- артериальная гипертензия;
- низкая физическая активность.

В результате указанного несоответствия возникает гипоксия определенных участков миокарда с последующим развитием ишемии. Прогрессирование патологического процесса ведет к некротическим изменениям этого участка – инфаркту миокарда.

Ишемическая болезнь сердца классифицируется по клиническим формам, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ от 1979 года.

Классификация ишемической болезни сердца по клиническим формам

1. Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца)

- Внезапная коронарная смерть с успешной реанимацией;
- Внезапная коронарная смерть (летальный исход).

2. Стенокардия

- Стенокардия напряжения;
- Впервые возникшая стенокардия напряжения;
- Стабильная стенокардия напряжения с указанием функционального класса;
- Нестабильная стенокардия (в настоящее время классифицируется по Браунвальду);
- Вазоспастическая стенокардия.

3. Инфаркт миокарда

4. Постинфарктный кардиосклероз

5. Нарушения сердечного ритма

6. Сердечная недостаточность

Каждая из существующих форм ИБС нуждается в индивидуальном фармакотерапевтическом подходе. Медикаментозное лечение играет наиболее существенную роль при стенокардии и инфаркте миокарда, на что и будет сделан упор в данной лекции.

Стенокардия (angina pectoris – «грудная жаба») – клиническая форма ИБС, характеризующаяся болезненным ощущением или чувством дискомфорта за грудиной. Стенокардия протекает в основном хронически, поэтому лекарственные препараты применяются длительно, зачастую всю жизнь с момента диагностирования болезни. Строго говоря, главная задача медикаментозного лечения стенокардии – предотвращение или отсрочивание инфаркта миокарда.

Лечение стенокардии должно быть направлено на устранение несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его потреблением. С позиций лекарственной терапии это можно сделать следующими способами.

Фармакологические пути ликвидации ишемии миокарда

1. Снижение потребности миокарда в кислороде;
2. Увеличение доставки кислорода к сердцу;
3. Оптимизация метаболизма в миокарде;
4. Улучшение микроциркуляции в эндокардиальных (более глубоких) слоях миокарда, т.к. они в наибольшей степени подвержены ишемии.

Следует отметить, что наиболее физиологичным, а значит, оптимальным, в лечении стенокардии является путь увеличения доставки кислорода к миокарду за счет расширения коронарных артерий. Но осуществить это на практике зачастую не представляется возможным, поскольку, как уже было отмечено выше, основной причиной ИБС является атеросклероз коронарных сосудов, когда просвет сосудов механически закупорен атеросклеротической бляшкой.

В то же время, снижение потребности миокарда в кислороде, напротив, нефизиологично, т.к. сделать это можно лишь ослабив работу сердца, что нарушит процесс перекачивания крови по организму, из-за чего может возникнуть гипоксия и ишемия различных органов и тканей. Тем не менее, на практике в силу вышеуказанных причин данный подход остается первостепенным.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Антиангинальные лекарственные средства – группа препаратов, которые предназначены для профилактики и лечения стенокардии. Свое групповое название эти средства получили как раз от латинского термина *angina pectoris* – «грудная жаба». Транслитерация латинского названия патологии и привело к появлению термина «антиангинальные средства».

Антиангинальные лекарственные средства классифицируют на несколько групп.

Классификация антиангинальных средств

1. Лекарственные средства, снижающие потребность миокарда в кислороде
 - 1.1. *Органические нитраты*
 - нитроглицерин;

- пролонгированные формы нитроглицерина (сустак, тринитролонг, нитронг, нитродерм, эринит, нитросорбит и др.)

1.2. β -адреноблокаторы;

1.2.1. Неселективные β_1 - и β_2 -адреноблокаторы

- пропранолол (анаприлин);
- окспренолол;

1.2.2. Селективные β_1 -адреноблокаторы

- атенолол;
- метопролол;
- небиволол;
- бисопролол и др.

1.3. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

1.3.1. Производные фенилакиламина

- Верапамил.

1.3.2. Производные дигидропиридина

- Нифедипин;
- Фелодипин;
- Амлодипин;
- Исрадипин и др.

1.3.3. Производные бензодиазепина

- дилтиазем.

2. Лекарственные средства, увеличивающие приток крови и кислорода к миокарду

2.1. Валидол;

2.2. Коронаролитические средства;

- Карбокромен;
- Диметилксантины (теофиллин, теофромин);
- Папаверина гидрохлорид;
- Дротаверина гидрохлорид (но-шпа).

2.3. Антиангинальные препараты разных групп.

- Амiodарон;
- Дипиридамоl.

3. Лекарственные средства, оптимизирующие метаболические процессы в миокарде

- Рибоксин;
- Триметазидин.

Фармакологическая характеристика антиангинальных лекарственных средств

1.1. Органические нитраты.

История органических нитратов берет свое начало с 1847 года, когда итальянский химик Асканьо Собrero синтезировал нитроглицерин. Первоначально были известны лишь взрывчатые свойства этого вещества, в связи с чем в ту пору он имел название «пироглицерин». В 1867 году Альфред Нобель на основе нитроглицерина создал динамит – боевое взрывчатое вещество, применяемое по сей день.

Вместе с тем, еще Собrero первым обратил внимание на сильную головную боль, вызываемую при пробе на язык малых количеств нитроглицерина. Затем начались активные фармакологические исследования нитроглицерина, и в 1867 году он был впервые использован для лечения приступов стенокардии. По иронии судьбы, одним из первых пациентов, пролеченных нитроглицерином, был все тот же Альфред Нобель, который долгое время страдал от стенокардии.

Нитроглицерин – сложный эфир глицерина и азотной кислоты (рис. 1). Прозрачная вязкая нелетучая жидкость (как масло), склонная к переохлаждению. Смешивается с органическими растворителями, почти нерастворим в воде. При нагревании с водой до 80 °С гидролизует. Токсичен, всасывается через кожу, вызывает головную боль. Очень чувствителен к удару, трению, высоким температурам, резкому нагреву и т. п.. Весьма опасен в обращении.

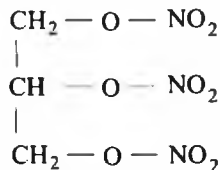


Рис. 1. Химическая формула нитроглицерина

Нитроглицерин как лекарственное средство применяется под язык в виде раствора на кусочке сахара или в виде таблеток.

Rp.: Sol. Nitroglycerini spirituosae 1% - 5 ml

D.S. По 2 капли под язык на кусочке сахара.

Rp.: Tab. Nitroglycerini 0,0005

D.t.d. № 40

D.S. По 1 таблетке под язык.

Механизм антиангинального действия нитроглицерина

Нитроглицерин имеет довольно сложный механизм действия, который можно разделить на 2 уровня: клеточный и системный.

Клеточное действие нитроглицерина начинается с гидролиза в организме молекулы данного вещества и высвобождения оксида азота (NO). Выделившийся оксид азота в миоцитах стимулирует мембранный фермент гуанилатциклазу, который способствует синтезу цГМФ из ГТФ. Накопившийся цГМФ способствует активации Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы, которая осуществляет выброс ионов кальция из клетки (рис. 2). В результате происходит снижение количества актомиозиновых комплексов, и гладкая мускулатура кровеносных сосудов (преимущественно вен) расслабляется.

Расслабление кровеносных сосудов приводит к системным изменениям, определяющим антиангинальное действия нитратов. К такому можно отнести 4 эффекта:

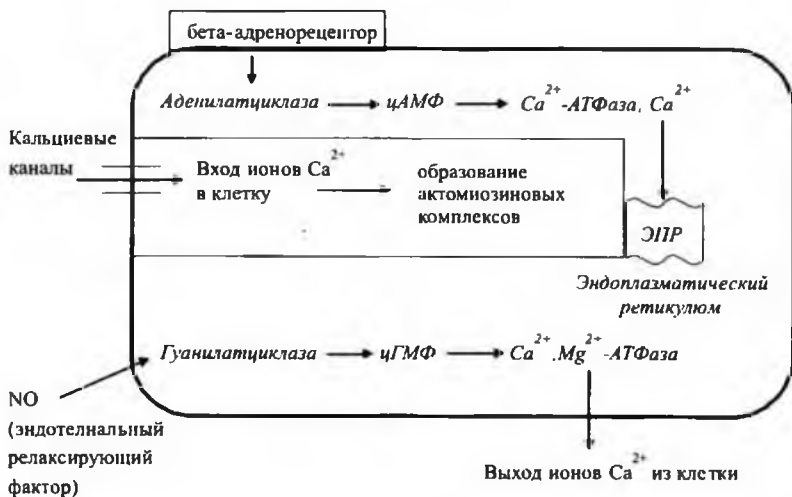


Рис. 2. Схема регуляции внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}

1. Расслабление вен → снижение венозного давления → уменьшение преднагрузки на сердце (сердце получает возможность для отдыха, поэтому уменьшается его потребность в кислороде).

2. Расслабление артерий → снижение артериального давления → уменьшение постнагрузки на сердце → снижается потребность сердца в кислороде.
3. Расширение коронарных артерий → увеличение притока кислорода к миокарду (при условии, что расширение коронарных артерий действие вообще возможно; см. причины возникновения ИБС).
4. Раскрытие коллатералей (резервных сосудов) в миокарде → улучшение кровоснабжения эндокарда, который больше всего подвержен ишемии.

После применения нитроглицерина может возникнуть целый ряд побочных эффектов:

- повышение внутричерепного давления;
- метгемоглобинообразование;
- синдром отдачи (рикошета): увеличение АД, приступы стенокардии при внезапном прекращении приема;
- развитие толерантности.

В отношении нитроглицерина следует также отметить, что он применяется только для купирования приступов ИБС, т.к. образующийся после всасывания действующего вещества в кровь оксид азота быстро (в течение нескольких минут) расщепляется ферментами организма и теряет эффект.

Учитывая это, для длительного лечения стенокардии применяют пролонгированные формы нитроглицерина (табл. 1). Действующее вещество в этих средствах, их механизмы действия аналогичны нитроглицерину. Пролонгирование эффекта достигается исключительно технологическими приемами, не имеющими прямого отношения к фармакологии.

Таблица 1

**Фармакокинетические параметры лекарственных форм
нитроглицерина**

Препарат, доза, лекарственная форма	Время растворения во рту	Максимальная концентрация в крови, нг/мл	Время наступления эффекта	Биодоступность по ср. per os
Нитроглицерин 0,5 мг, сублингвально	51 сек.	3,37	4,4 мин.	100

Препарат, доза, лекарственная форма	Время растворения во рту	Максимальная концентрация в крови, нг/мл	Время наступления эффекта	Биодоступность по ср. per os
Тринитролонг 3 мг, пластинки	3,8 часа	1,76	1,5 часа	217
Нитродерм 50 мг, пластырь	накожно	1,18	3,5 часа	31
Сустак 6,4 мг, таблетки	внутрь	0,21	2,5 часа	10

1.2. β -адреноблокаторы.

Механизм антиангинального действия данных лекарственных средств заключается в том, что они блокируют β_1 -адренорецепторы в миокарде. В результате угнетается аденилатциклаза, уменьшается количество цАМФ, ингибируются протеинкиназы, ослабляется фосфорилирование кальциевых каналов в кардиомиоцитах, снижается вход кальция внутрь клеток, уменьшается сила и частота сердечных сокращений (рис. 2). Как следствие, снижается потребности миокарда в кислороде.

1.3. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БКК).

Механизм клеточного действия БКК заключается в блокаде кальциевых каналов L-типа («медленных» кальциевых каналов) на мембране клеток миокарда и гладкой мускулатуры коронарных и полостных сосудов (рис. 2). В результате кальций не входит в эти клетки, происходит снижение ЧСС и ССС, расслабление сосудов, уменьшение потребности миокарда в кислороде и увеличение доставки крови к сердцу.

При этом препараты разных подгрупп имеют неодинаковую тканевую тропность своего эффекта. Так, БКК производные фенилалкиламина и бензодиазепина в большей степени влияют на миокард, а значит, снижение потребности миокарда в кислороде в данном случае обусловлено прямым ослаблением работы сердца. В то же время, производные дигидропиредина преимущественно влияют на гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к их расширению, снижению АД и уменьшению постнагрузки на миокард. Как следствие, понижается

потребность миокарда в кислороде. Кроме того, они расширяют коронарные сосуды (если это возможно), увеличивая доставку крови и кислорода к сердцу.

Добавим, что БКК ослабляют агрегацию тромбоцитов, поскольку снижают в них концентрацию кальция. Такой эффект вносит дополнительный вклад в общее антиангинальное действие, т.к. вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов кровь становится менее вязкой и легче перекачивается по организму (уменьшение нагрузки на миокард + увеличение доставки крови к сердцу).

2. Лекарственные средства, увеличивающие приток крови и кислорода к миокарду.

2.1. Валидол

Валидол является комплексным препаратом. Содержит раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты. Валидол применяется под язык. За счет входящего в его состав ментола стимулирует холодовые рецепторы в ротовой полости. От этих рецепторов импульсы по афферентной (восходящей) части рефлекторной дуги поступают к центрам симпатической нервной системы в шейном отделе спинного мозга. Происходит возбуждение этих центров, после чего поток импульсов по эфферентной (нисходящей) части дуги направляется к коронарным сосудам, активируя находящиеся в этих сосудах β_2 -адренорецепторы. Как следствие, коронарные сосуды расширяются, что приводит к увеличению притока крови к миокарду.

Эффективность валидола невысока, т.к. в большинстве случаев склерозированные коронарные сосуды таким способом расслабить не представляется возможным (см. причины ИБС).

2.2. Коронаролитические средства

В основе механизма действия этих средств лежит способность ингибировать активность фосфодиэстеразы в клетках гладкой мускулатуры коронарных артерий (рис. 2). Это приводит к накоплению цАМФ, активации протеинкиназ и стимуляции Ca^{2+} -АТФазы эндоплазматического ретикулюма. В результате ионы кальция из цитоплазмы загоняются в ЭПР, концентрация свободного кальция в цитоплазме снижается, количество актомиозиновых комплексов уменьшается. Происходит расслабление коронарных сосудов и увеличение притока крови к миокарду.

Применение коронаролитических средств на практике весьма ограничено из-за низкой эффективности, причины которой идентичны таковым для валидола.

2.3. Антиангинальные препараты разных групп

Амиодарон – лекарственное средство, обладающее несколькими видами фармакологической активности, преимущественно – антиаритмическим действием (см. лекцию «Антиаритмические лекарственные средства»). Тем не менее, он находит довольно широкое применение в лечении стенокардии, особенно при тех формах, которые сочетаются с аритмиями.

Амиодарон блокирует калиевые, кальциевые и натриевые каналы в кардиомиоцитах. Кроме того, он ингибирует β_1 -адренорецепторы в миокарде. Наконец, амиодарон обладает способностью ингибировать глюкагоновые рецепторы. Напомним, что глюкагон – это гормон поджелудочной железы, повышающий содержание глюкозы в крови. При этом известно, что глюкагоновые рецепторы имеются в том числе и в миокарде, а их возбуждение приводит к усилению работы сердца.

В совокупности 3 вышеуказанных вида действия способствуют уменьшению работы сердца и снижению потребности миокарда в кислороде.

Дипиридамо́л также имеет отличительные фармакологические свойства. Во-первых, он нарушает обратный захват аденозина и ингибирует фермент аденозиндезаминазу, что приводит к накоплению в коронарных сосудах аденозина. Последний стимулирует пуриновые рецепторы в мышечной стенке коронарных сосудов, снижая их тонус. Дополнительно дипиридамо́л ингибирует активность фосфодиэстеразы, что ведет к накоплению цАМФ и к расширению коронарных артерий. Суммарно 2 описанных эффекта увеличивают приток крови к миокарду, ликвидируя его ишемию.

3. Лекарственные средства, оптимизирующие метаболические процессы в миокарде.

3.1. Рибоксин

Механизм действия: является производным (нуклеозидом) пурина. Являясь предшественником АТФ, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, оказывает положительное влияние на обменные процессы в миокарде и улучшать коронарное кровообращение.

3.2. Триметазидин (предуктал)

Оказывает антиангинальное, коронародилатирующее, антигипоксическое и гипотензивное действие. Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного

декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

1. Опиоидные анальгетики (особенно при шоке). Нейролептанальгезия.
2. Антиаритмические средства (при необходимости);
3. Сердечные гликозиды;
4. Антикоагулянты;
5. Антиагреганты;
6. Фибринолитики;
7. Симптоматические средства по состоянию пациента.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Острые формы нарушений мозгового кровообращения (инсульт) наравне с инфарктом миокарда являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения развитых стран мира. В последние годы было создано немало эффективных препаратов, помогающих предотвратить инсульт или преодолеть его последствия. Вот основные из них.

Лекарственные средства, повышающие мозговой кровоток

1. Производные алкалоидов растения барвинок малый

- кавинтон.

Механизм действия: ингибирует фосфодиэстеразу → накапливается цАМФ → активируется Ca^{2+} -АТФаза → снижается концентрация кальция в клетке → сосуды головного мозга расширяются.

2. Блокаторы кальциевых каналов

- циннаризин;
- флунаризин;
- нимодипин.

Механизм действия: блокада кальциевых каналов в сосудах головного мозга → нарушение входа кальция в клетку → снижение тонуса сосудов.

3. Блокаторы α_1 -адренорецепторов

- Ницерголин;
- Дигидроэрготамин.

Механизм действия: блокада α_1 -адренорецепторов в сосудах головного мозга → снижение тонуса сосудов.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Антиангинальные средства</i>		
Нитроглицерин (Nitroglycerinum)	Под язык 1-2 капли 1% раствора; ½-1 таблетка; 1 капсула; в/в 0,005 мг/мин (в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе NaCl)	Флаконы по 5 мл 1% спиртового раствора; таблетки по 0,0005; 1% раствор в масле в капсулах по 0,0005 и 0,001; ампулы по 10 мл 1% раствора для инъекций; 0,1% водный раствор во флаконах по 50, 100 и 400 мл
Сустак-мите (Sustac-mite)	Внутрь 1 таблетка	Таблетки, содержащие по 0,0026 мг нитроглицерина
Сустак-форте (Sustac-forte)	Внутрь 1 таблетка	Таблетки, содержащие по 0,0064 мг нитроглицерина
Тринитролонг (Trinitrolongum)	Аппликация на слизистую оболочку десны 0,001-0,002	Пластины для аппликации, содержащие по 0,001 и 0,002 нитроглицерина
Эринит (Erynitum)	Внутрь 0,01-0,02	Таблетки по 0,01 и 0,02
Изосорбид динитрат (Isosorbidi dinitras) (Нитросорбид)	Внутрь 0,005-0,01	Таблетки, капсулы по 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 и 0,06
Валидол (Validolum)	Под язык 4-5 капель; 1-2 таблетки; 1 капсула	Флаконы по 5 мл; таблетки по 0,06; капсулы по 0,05 и 0,1
<i>Средства при нарушениях мозгового кровообращения</i>		
Винпоцетин (Vinpocetinum) (Кавинтон)	Внутрь 0,005; в/в (кап) 0,01-0,02	Таблетки по 0,005; ампулы по 2 мл 0,5% раствора

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Циннаризин (Cinnarizinum) (Стугерон)	Внутрь 0,025-0,075	Таблетки по 0,025; капсулы по 0,075; флаконы по 20 мл 7,5% раствора
Нимодипин (Nimodipinum)	Внутрь 0,06; в/в 0,001-0,002	Таблетки по 0,03; флаконы по 50 мл 0,02% раствора для в/в инфузий
Ницерголин (Nicergolinum)	Внутрь 0,01	Таблетки по 0,01

Лекция №13

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И АНГИОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства предназначены для коррекции нарушений липидного (жирового) обмена, главным образом для профилактики и лечения атеросклероза. Медицинское и социальное значение препаратов указанной группы трудно переоценить, ведь по статистике уже в возрасте старше 30-35 лет атеросклерозом болеет 75% мужчин и 38% женщин. В возрасте 55-60 лет эти цифры приближаются почти к 100%. При этом атеросклероз – основная причина ишемической болезни сердца, ежегодно уносящей в Российской Федерации тысячи жизней. Сегодня существует целый ряд достаточно эффективных гиполипидемических средств, профессиональное применение которых позволяет довольно успешно предотвращать развитие атеросклероза либо облегчать его течение. Вместе с тем, фармакологическая характеристика этих средств довольно сложна и требует детального изложения для формирования у медицинского специалиста необходимого уровня знаний.

Основы физиологии и биохимии липидного обмена

Липидный обмен включает в себя весь комплекс метаболических превращений жиров, как попадающих в организм с пищей (экзогенные липиды), так и синтезированных в самом организме (эндогенные липиды).

Экзогенные липиды, попадая в кишечник, подвергаются первоначальному расщеплению под воздействием кишечной липазы. Распавшись на мелкие фрагменты, жиры эмульгируются желчью, связываясь с желчными кислотами, в результате чего образуются мицеллы. Мицеллы путем эндоцитоза всасываются в энтероциты. Там из компонентов мицелл снова образуются липидные молекулы, а желчные кислоты по системе воротной вены возвращаются в печень, и могут снова поступать в желчь (этот процесс называется рециркуляцией желчных кислот). Сами же липиды всасываются в кровь.

Эндогенные липиды могут синтезироваться как из продуктов распада жира, так и из углеводов. Синтез эндогенного жира проте-

кает в печени и в жировой ткани. В целом же липогенез – это весьма сложный комплекс разнообразных биохимических реакций.

Независимо от своего происхождения жиры в организме подразделяются на 4 типа, каждый из которых выполняет отдельную функцию.

Основные типы липидов и их функция в организме

1. Свободные жирные кислоты (СЖК).

Свободные жирные кислоты – основной источник энергии в организме человека. Они подвергаются β -окислению (рис. 1), в результате которого образуется $17n-6$ молекул АТФ, где n – число атомов углерода. Нетрудно подсчитать, что при окислении, например, пальмитиновой кислоты ($C_{16}H_{32}O_2$) синтезируется 266 молекул АТФ.

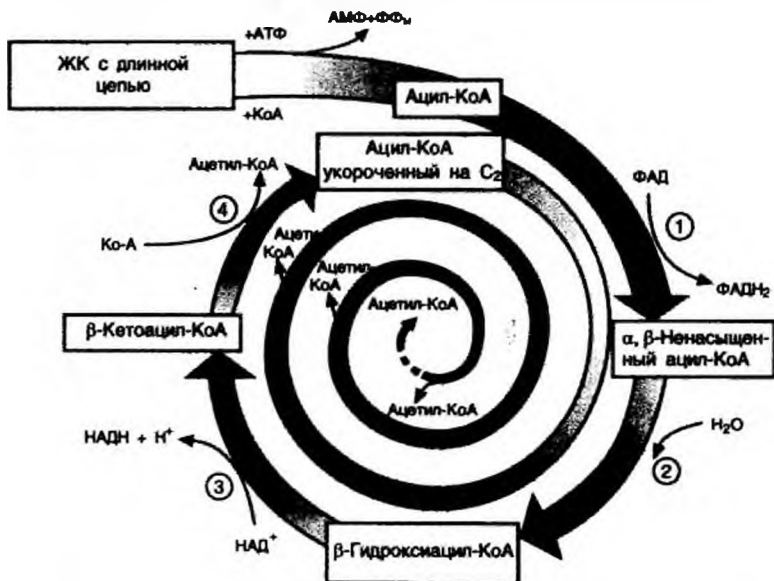


Рис. 1. Окисление жирной кислоты («спираль Линена») [по А.Н. Климову, Н.Г. Никуличевой, 1999]

Примечание: подробно представлен первый цикл окисления – укорочение цепи жирной кислоты на два углеродных атома. Остальные циклы аналогичны первому. 1 – ацил-КоА-дегидрогеназа; 2 – еноил-КоА-гидратаза; 3 – β -гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа; 4 – тиолаза.

Свободные жирные кислоты могут быть насыщенными (общая формула $C_n H_{2n+1} COOH$) и ненасыщенными (общая формула $CH_3-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-COOH$). Наиболее важные и часто встречающиеся СЖК в организме приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные жирные кислоты

Название кислоты	Рациональная полуразвернутая формула кислоты
пальмитиновая	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
стеариновая	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
олеиновая	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
линолевая	$CH_3(CH_2)_4-(CH_2-CH=CH)_2-(CH_2)_7-COOH$
линоленовая	$CH_3-(CH_2)_4-(CH_2-CH=CH)_3-(CH_2)_4-COOH$
арахидоновая	$CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_4-(CH_2)_2-COOH$

2. Триглицериды (ТГ).

Триглицериды по химической структуре являются сложными эфирами трехатомного спирта глицерина и свободных жирных кислот (рис. 2).

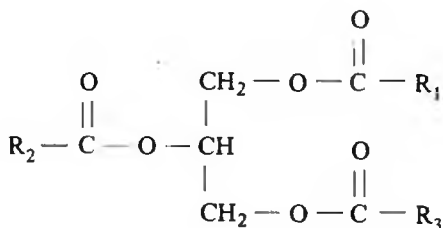


Рис. 2. Общая структурная формула триглицеридов

Примечание: R_1, R_2, R_3 – условное обозначение радикалов СЖК.

В организме человека триглицериды – основной источник свободных жирных кислот, которые образуются в результате гидролиза ТГ в адипоцитах и в печени. Важно то, что регуляция этого процесса осуществляется через систему цАМФ, регуляторами которой, в свою очередь, являются гормоны глюкагон, соматотропин, адреналин и ин-

сулин (рис. 3). Первые 3 из этого списка активируют аденилатциклазу и накапливают цАМФ, что последовательно приводит к активации протеинкиназ и фермента триглицеридлипазы, которая непосредственно осуществляет гидролиз ТГ до СЖК. Инсулин же, напротив, активирует фосфодиэстеразу, расщепляющую цАМФ, останавливая каскад реакций липолиза.

Необходимо добавить, что описанный процесс обратим. По мере надобности из СЖК и глицерина вновь синтезируются ТГ.

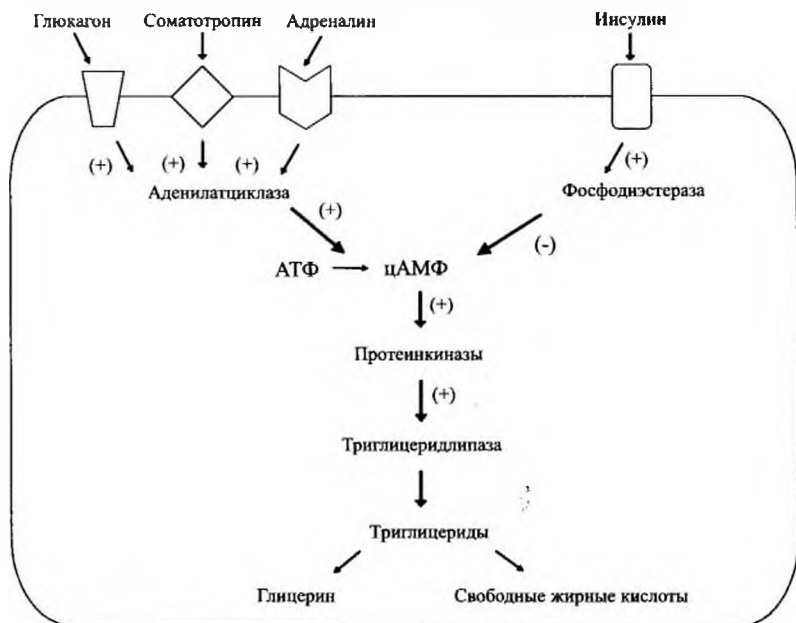


Рис. 3. Гуморальная регуляция гидролиза триглицеридов в адипоцитах

3. Холестерин

Холестерин (др.-греч. χολή – желчь и στερεός – твердый; синоним: холестерол) – органический жирный спирт стероидной структуры (рис. 4). Как и остальные липиды, может поступать с пищей (экзогенный холестерин), а также синтезироваться в организме (эндогенный холестерин). Суточная потребность организма в холестерине составляет 1200 мг, из которых примерно $\frac{2}{3}$ (800 мг) образуется эндогенно, а остальное количество (400 мг) поступает из вне.

Холестерин имеет ряд важнейших для организма функций. Так, он необходим для синтеза желчных кислот и различных стероидных гормонов, включая кортизол, альдостерон, женские половые гормоны эстрогены и прогестерон, мужской половой гормон тестостерон. Кроме того, холестерин обеспечивает стабильность клеточных мембран в широком интервале температур. Наконец, имеются сведения, что холестерин играет важную роль в деятельности синапсов головного мозга и иммунной системы, включая защиту от рака.

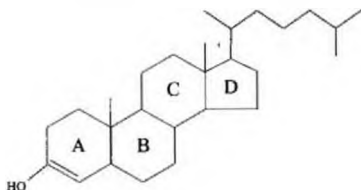
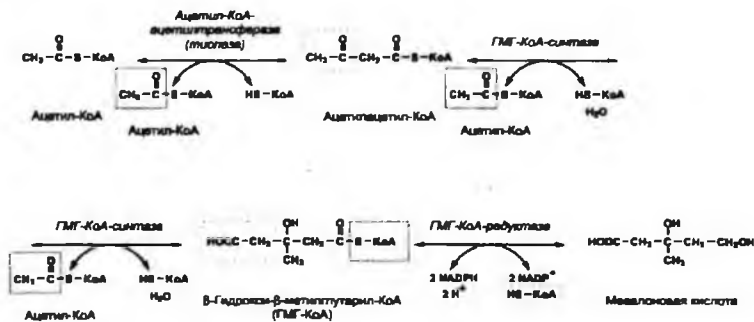


Рис. 4. Структурная формула холестерина

Вместе с тем, холестерин является ключевым химическим компонентом в патогенезе атеросклероза. Поэтому, несколько забежав вперед, отметим, что одним из основных подходов к лечению данного заболевания является снижение общего количества холестерина в организме. В этой связи для понимания механизмов действия некоторых гиполипидемических средств необходимо отдельно рассмотреть биосинтез холестерина в организме.

Синтез холестерина осуществляется на мембране эндоплазматического ретикулула гепатоцитов. В этом процессе можно выделить 3 основных этапа:

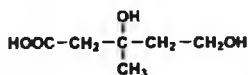
1) Образование мевалоновой кислоты из ацетил-КоА



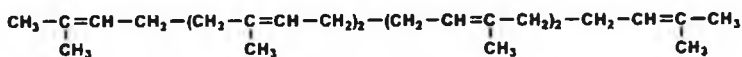
Важнейшую роль в описанном процессе играет фермент β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза), который восстанавливает β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту.

2) Образование сквалена из мевалоновой кислоты

Мевалоновая кислота

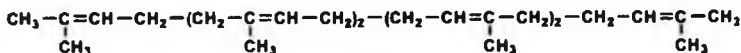


Каскад биохимических реакций

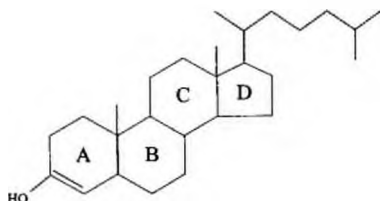


Сквален

3) Циклизация сквалена в ланостерин и образование холестерина



Каскад биохимических реакций



Таким образом, биосинтез холестерина – сложный многостадийный процесс, насчитывающий 18 биохимических реакций. За расшифровку этого необычного биосинтетического пути, наиболее сложного из всех известных, американец Конрад Блок, немец Феодор Линен и англичанин Джон Корнфорт были удостоены в 1961 г. Нобелевской премии.

С точки зрения фармакологии, наиболее интересным является первый этап описанного процесса, являющий мишенью для действия лекарственных препаратов. Именно поэтому он приведен нами полностью, а 2 оставшихся этапа – схематически.

4) Фосфолипиды

Фосфолипиды – сложные эфиры многоатомных спиртов и высших жирных кислот. Содержат остаток фосфорной кислоты и соединенную с ней добавочную группу атомов различной химической природы (рис. 5).

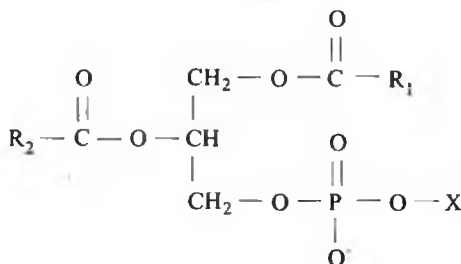


Рис. 5. Общая структурная формула фосфолипидов

Примечание: R1, R2 – условное обозначение радикалов СЖК, X – остаток спирта, связанного сложной эфирной связью с фосфорной кислотой.

Основная биологическая роль фосфолипидов заключается в том, что они, наряду с холестерином, являются главным структурным компонентом клеточных мембран (рис. 6).

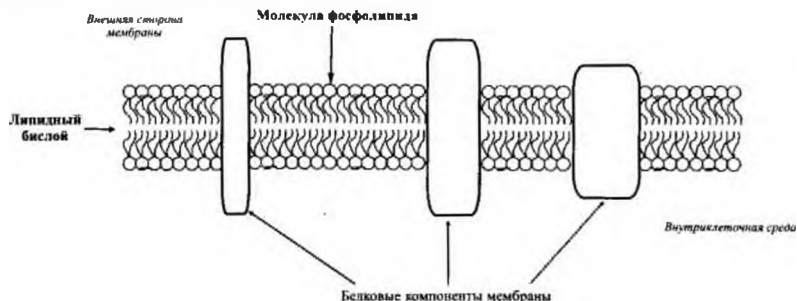


Рис. 6. Модель клеточной мембраны

Так, например, в плазматической мембране на долю фосфолипидов приходится порядка 60% от общего липидного состава, а на долю холестерина и его эфиров – до 35%. При этом фосфолипиды обеспечивают текучесть и пластичность мембраны, тогда как холестерин формирует жесткий клеточный каркас.

Транспорт липидов в организме

Липиды не могут в свободном состоянии транспортироваться в организме, поскольку вода, являющаяся основным компонентом крови, лимфы и др. биологических жидкостей, и жиры – это несмешивающиеся фракции, которые без дополнительного участия эмульгаторов не могут образовать гомогенную систему. Поэтому перенос липидов по организму осуществляется в виде транспортных комплексов, получивших название *липопротеины* (син. *липопротеиды*).

Липопротеины (ЛП) – это сферические частицы, в которых можно выделить гидрофобную сердцевину, состоящую из триглицеридов и эфиров холестерина и амфифильную оболочку, в составе которой – фосфолипиды, гликолипиды и белки (рис. 7). Белки оболочки называются апобелками. Холестерин обычно занимает промежуточное положение между оболочкой и сердцевиной. Компоненты частицы связаны слабыми типами связей и находятся в состоянии постоянной диффузии – способны перемещаться друг относительно друга.

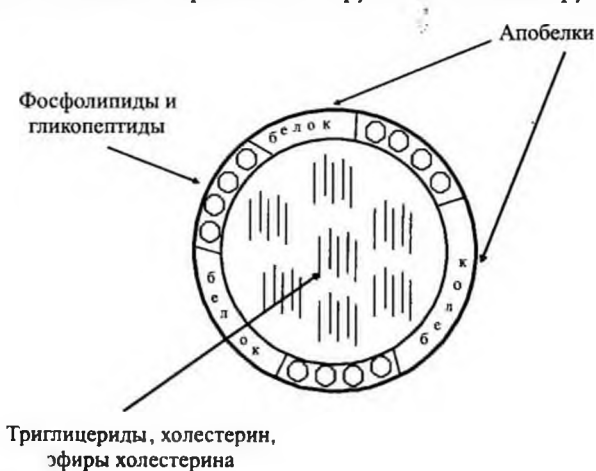


Рис. 7. Строение липопротеиновой частицы

При изучении липидов плазмы крови оказалось, что их можно разделить на группы, так как они отличаются друг от друга по соотношению компонентов. У разных липопротеинов наблюдается различное соотношение липидов и белка в составе частицы, поэтому различна и плотность.

Выделяют следующие виды липопротеинов:

1. *Хиломикроны (ХМ)* – образуются в клетках кишечника, их функция: перенос экзогенного жира из кишечника в ткани (в основном в жировую ткань), а также транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень.
2. *Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)* – образуются в печени, их роль: транспорт эндогенного жира, синтезированного в печени из углеводов, в жировую ткань.
3. *Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)* – образуются в кровеносном русле из ЛОНП через стадию образования липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). Их роль: транспорт эндогенного холестерина в ткани.
4. *Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)* – образуются в печени, основная роль – транспорт холестерина из тканей в печень, то есть удаление холестерина из тканей, а дальше холестерин выводится с желчью.

Учитывая имеющуюся разницу в составе и функциях, липопротеины делят на атерогенные, т.е. способствующие развитию атеросклероза, и антиатерогенные, т.е. препятствующие таковому. К первым относятся ЛПОНП и ЛПНП, а ко вторым – ХМ и ЛПВП. Сводная информация о химическом составе, функциях и атерогенности липопротеинов приведена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Характеристика транспортных форм липидов

Липопротеины	Диаметр (нМ)	Холестерин (%)	Триглицериды (%)	Атерогенность
ХМ	80-500	6	90	неатерогенны
ЛПОНП	30-80	17	55	+
ЛПНП (β)	18-28	55	8	+++
ЛПВП (α)	5-12	20	5	антиатерогенны

Основные функции липопротеинов

Липопротеины	Функции липопротеинов
Хиломикроны (ХК)	Транспортируют триглицериды из кишечника в кровяное русло. Неатерогенны.
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) или пре- β -липопротеины	Служат преимущественно для переноса эндогенных триглицеридов. Атерогенны.
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) или β -липопротеины	Основной класс липопротеинов плазмы, переносящих холестерин. Высоко атерогенны.
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) или α -липопротеины	Ведущая роль в удалении тканевого холестерина. Антиатерогенные свойства.

Атеросклероз

Атеросклероз («athere» – кашицеобразная масса (греч.), «sclerosis» – твердый) – хроническое заболевание, характеризующееся поражением стенки артериальных сосудов, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, отложение в сосудистой стенке жировых масс (ХС) с утолщением и деформацией стенки.

Патогенез атеросклероза весьма сложен. Достаточно сказать, что активное изучение этой проблемы продолжается уже более 100 лет. За это время сменилось 4 этапа фундаментальных исследований, в каждом из которых доминировала идеология лидирующей в тот период научной дисциплины. На сегодняшний день существует около 10 теорий атеросклероза, ни одна из которых не дает исчерпывающего представления о причинах и механизмах развития данного заболевания. Мы же попытаемся сформировать целостную картину патогенеза атеросклероза, обозначив наиболее важные с точки зрения фармакологии звенья этого процесса.

Патогенез атеросклероза

Пусковым звеном патогенеза атеросклероза (АС) является **модификация атерогенных** липопротеидов. Под этим понимают любые, даже самые незначительные отклонения от нормы в химической структуре ЛП или в среде их нахождения. К таким отклонениям могут относиться: изменение конформации молекул ЛП, перекисное окисление липидных компонентов ЛП, избыток глюкозы при сахарном диабете, аллергические заболевания, вирусная инфекция и др. Модифицированные ЛП воспринимаются организмом как чужеродные частицы, из-за чего они подвергаются «атаке» макрофагов (рис. 8). На мембране макрофагов имеются сквенджеры (от англ. «scavenger», в дословном переводе «уборщик мусора») – особые рецепторы, которые связывают чужеродные вещества. При помощи сквенджеров макрофаги захватывают модифицированные ЛП, переполняясь ими. В результате масса переполненных макрофагов значительно увеличивается, и они оседают на стенку сосуда, проникая под эндотелий в интиму. Там осевший макрофаг лопается, и образуется пенистая (ксантомная) клетка, которая является основой холестериновой бляшки (рис. 8 и 9). В дальнейшем в области сформировавшегося очага развиваются процессы липосклероза, которые проявляются разрастанием молодой соединительной ткани в участках отложения липопротеидов, что ведет к образованию фиброзных атеросклеротических бляшек, увеличивающихся в размерах внутрь просвета сосудов (рис. 9).

Результатом образования и разрастания атеросклеротических бляшек становится прогрессирующее уменьшение просвета сосудов, влекущее за собой нарушение гемодинамики, снижение доставки кислорода к клеткам, гипоксию и ишемию органов и тканей.

Именно поэтому АС является главной причиной ишемической болезни сердца.

Таким образом, профилактика и лечение атеросклероза – важный элемент борьбы с ишемической болезнью сердца. Однако, предотвращая обсуждение способов медикаментозной терапии АС, необходимо отметить, что существует целый ряд факторов, способствующих и препятствующих развитию атеросклероза (табл. 4). Избегая первых и придерживаясь вторых, можно предотвратить заболевание без применения лекарственных средств.

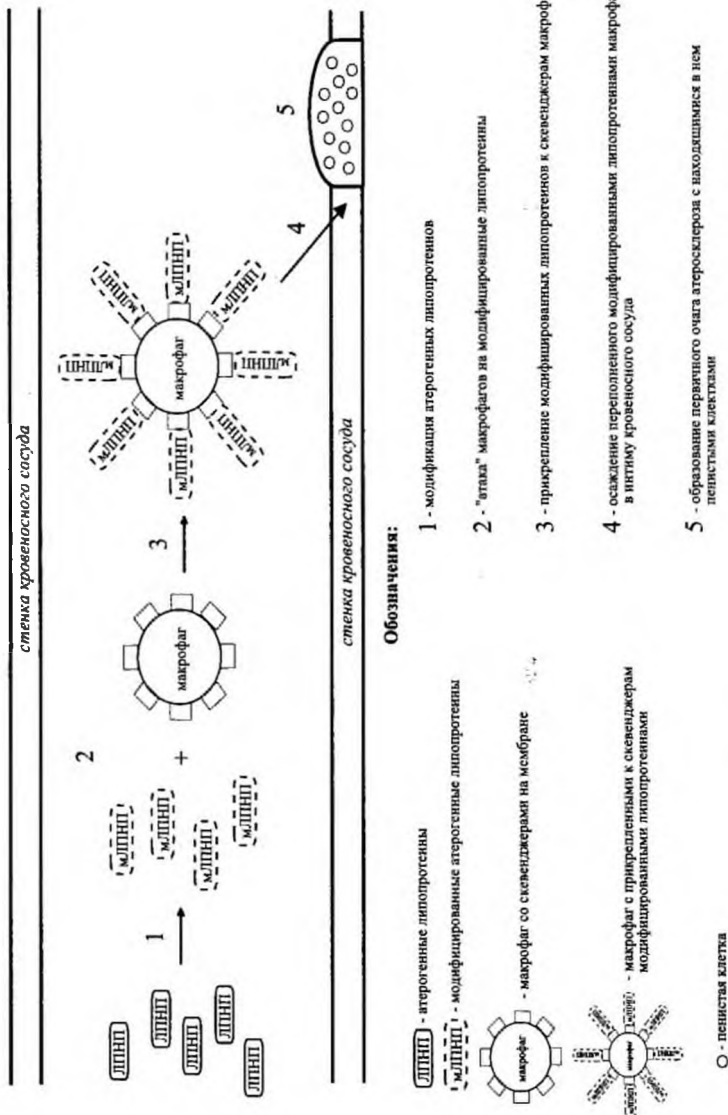


Рис. 8. Схема образования первичного очага атеросклероза

Факторы, влияющие на развитие атеросклероза

Факторы, способствующие развитию атеросклероза	Причина	Факторы, препятствующие развитию атеросклероза	Причина
Хронический стресс	Усиление продукции глюкокортикоидов, которые способствуют модификации атерогенных липопротеинов	Употребление в пищу продуктов, содержащих клетчатку (яблоки, крыжовник, смородина и др.)	Клетчатка адсорбирует в кишечнике холестерин и др. жиры, не давая им всасываться в организм
Неправильное питание (куриные яйца, икра, мясо бройлерных кур и др.)	Продукты содержат много холестерина и животного жира	Эстрогены	Увеличивают образование антиатерогенных ЛПВП
Гиперхолестеринемия	Повышенное содержание в организме атерогенных липопротеинов	Алкоголь (50 гр. чистого этанола в пересчете на любой алкогольный напиток)	Увеличивает образование антиатерогенных ЛПВП
Ожирение	Избыточное количество липидов в организме	Физическая активность	Физическая активность способствует сгоранию жиров и глюкозы, а также устраняет хронический стресс
Сахарный диабет	Повышенная концентрация глюкозы в плазме крови. Глюкоза способствует модификации атерогенных ЛП		

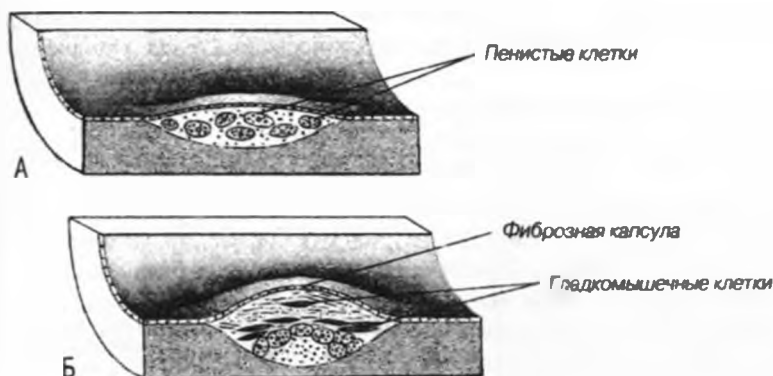


Рис. 9. Стадии атеросклероза: жировая полоска с пенистыми клетками (А), фиброзная бляшка (Б) [по Р.С. Карпову, В.А. Дудко, 1998]

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Гиполипидемические средства классифицируют по-разному, из-за чего часто возникает путаница. Мы предлагаем наиболее простую, на наш взгляд, классификацию.

Классификация гиполипидемических средств

1. Секвестранты желчных кислот

- Холестирамин;
- Холестипол.

2. Статины

- Ловастатин;
- Симвастатин;
- Флувастатин;
- Аторвастатин и др.

3. Фибраты

- Клофибрат;
- Безафибрат;
- Гемфиброзил;
- Фенофибрат и др.

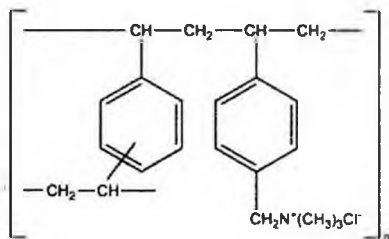
4. Кислота никотиновая и ее лекарственные формы

5. Пробукол

Фармакологическая характеристика гиполипидемических средств

1. Секвестранты желчных кислот.

Секвестранты желчных кислот по своей химической природе являются анионнообменными смолами, содержащими в структуре ион Cl^- . Данные вещества имеют очень большую молекулярную массу и не всасываются. При этом в кишечнике они контактируют с желчными кислотами,



поглощая их взамен на ион хлора. Поглощенные желчные кислоты удаляются из организма естественным путем через кишечник, из-за чего возникает их недостаток. В результате нарушается всасывание экзогенных липидов, в том числе холестерина, ведь, как уже отмечалось, всасывание жиров в кишечнике может происходить только после их эмульгирования желчными кислотами. В организме возникает нехватка холестерина, и компенсаторно увеличивается образование ЛПВП, доставляющих ХС из сосудов в печень (см. механизм действия статинов).

2. Статины.

Принципиальный механизм действия статинов заключается в том, что они блокируют фермент β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) (рис. 10).

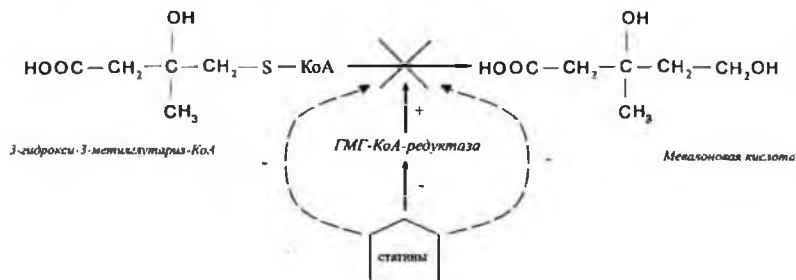


Рис. 10. Механизм действия статинов

Этот фермент, как уже было описано выше, выполняет важную функцию на первом этапе синтеза холестерина, а именно – восста-

навливают β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту. Как следствие, нарушается синтез мевалоновой кислоты, из-за чего впоследствии не образуется холестерин.

Благодаря такому действию, при длительном применении статинов удается снизить синтез эндогенного холестерина на 35-40%, что является весьма чувствительным для организма. Возникает явный дефицит ХС, что чревато нарушением целого ряда важнейших функций, зависящих от этого вещества (см. выше). В данных условиях организм начинает компенсировать недостаток ХС всеми возможными способами. В первую очередь это достигается за счет снижения количества атерогенных ЛПНП и увеличения количества антиатерогенных ЛПВП, которые транспортируют ХС из сосудов в печень для нужд организма. Как следствие, содержание ХС в крови и сосудах уменьшается, что ослабляет липидное наполнение очага атеросклеротических процессов.

Побочные эффекты при применении статинов возникают довольно редко.

3. Фибраты.

Механизм действия фибратов заключается в активации липопротеинлипазы в плазме крови и в печени. Липопротеинлипаза (ЛПЛ) – фермент, который отщепляет триглицеридные частицы от транспортных липопротеинов. Как было показано в таблице 2, все ЛП имеют в своем составе ТГ, причем меньше всего их в составе антиатерогенных ЛПВП. Поэтому при активации ЛПЛ происходит следующее: от ЛПНП отщепляются ТГ, и образуются ЛПВП, которые удаляют холестерин из сосудов (рис. 11).

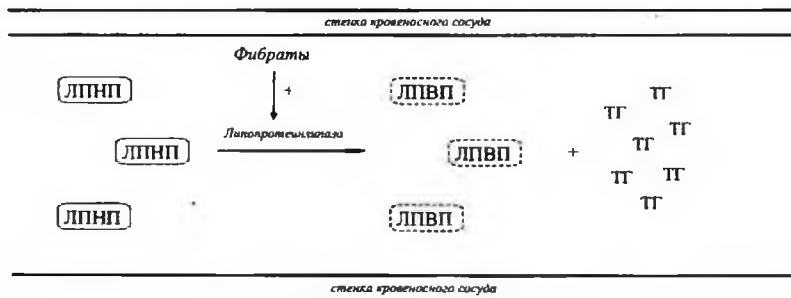


Рис. 11. Механизм действия фибратов

По силе действия фибраты уступают статинам на 20-30%. При этом они имеют ряд побочных эффектов, таких как тошнота, диарея, сонливость, кожные высыпания, лейкопения и др.

4. Кислота никотиновая.

Кислота никотиновая (ниацин, витамин РР, также витамин В₃, редко употребляется неверное обозначение «витамин В₅») – витамин, участвующий во многих окислительных реакциях живых клеток, лекарственное средство для лечения гиперхолестеринемий.

Кислота никотиновая обладает целым рядом биологических эффектов, однако для лечения атеросклероза наиболее важно, что это вещество стимулирует фермент фосфодиэстеразу в адипоцитах. Такое действие приводит к расщеплению цАМФ, ингибированию протеинкиназ и снижению активности триглицеридлипазы, которая расщепляет ТГ до глицерина и СЖК (рис. 12). В результате количество СЖК снижается, что благоприятно сказывается на течении АС, поскольку СЖК необходимы для синтеза в печени атерогенных ЛПНП. При длительном применении кислота никотиновая повышает плазменный уровень ЛПВП.

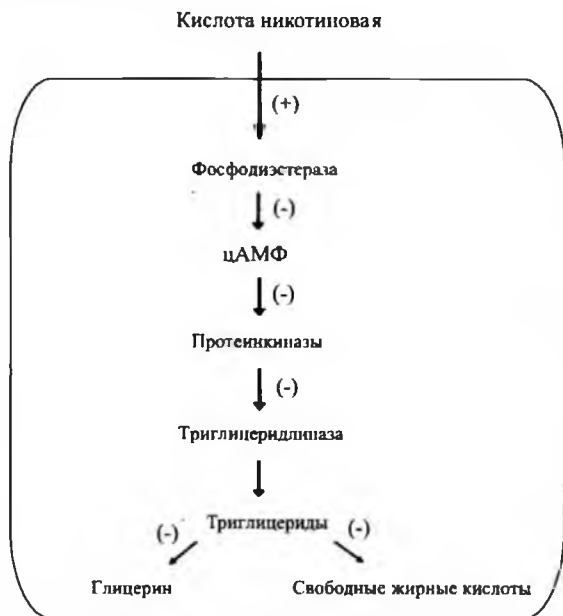


Рис. 12. Механизм действия кислоты никотиновой в адипоцитах

Несмотря на достаточно высокую активность описываемого средства, его применение ограничено из-за целого ряда побочных эффектов: гиперемия кожи, зуд, рвота, диарея, возможны образование пептических язв желудка, дисфункция печени, гипербилирубинемия, гиперурикемия и др. Поэтому для снижения выраженности побочного действия синтезированы малорастворимые соли кислоты никотиновой, ее эфиры и амиды. Эти соединения медленно гидролизуются до кислоты, но длительно поддерживают ее уровень в крови. Наиболее эффективными из таких средств оказались: *пиридилкарбинол*, *холексамин*, *ксантинола никотинат*, *инозитолникотинат*.

5. Пробукол.

Пробукол по химическому строению относится к бисфенолам (напоминает токоферол), вследствие чего способен нейтрализовать свободные радикалы кислорода, т.е. он является антиоксидантом. Механизм антиатеросклеротического действия пробукола заключается в угнетении окислительной модификации ЛПНП, что снижает их атерогенность (см. патогенез атеросклероза).

АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Важную роль в терапии атеросклероза играет коррекция эндотелиальной дисфункции, поскольку только при патологическом увеличении проницаемости эндотелия сосудов в интиму могут проникать макрофаги с модифицированными ЛП и образовывать первичный очаг атеросклероза (см. патогенез атеросклероза). Если же функцию стенки сосудов нормализовать, то она не пропустит макрофаги внутрь, эти клетки будут лопаться в просвете сосудов, высвободившиеся липидные частицы утилизируются ферментными системами плазмы крови, а сосуды при этом останутся неповрежденными.

Лекарственные средства, нормализующие метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, уменьшающие проницаемость и улучшающие микроциркуляцию получили название **ангиопротекторы**.

Ангиопротекторы делятся на 2 группы:

1. Капилляропротекторы

- Пиридолкарбамат (пармидин, продектин);
- Этамзилат;
- Кальция добезилат.

2. Венотонизирующие

- Детралекс;

- Трибенозид;
- Эскузан.

В основе механизма действия капилляропротекторов – антагонизм с брадикинином и другими медиаторами воспаления. Как известно, эти вещества увеличивают проницаемость мелких сосудов. Поэтому ингибирование их влияния на сосуды нормализует функцию эндотелия.

Венотонизирующие средства вызывают спазм венозных сосудов, снижая проницаемость сосудистой стенки.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Ловастатин (Lovastatin)	Внутрь 0,04 г	Таблетки по 0,02 и 0,04 г
Симвастатин (Simvastatin)	Внутрь 0,01 – 0,04 г	Таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 и 0,04 г
Флувастатин (Fluvastatin)	Внутрь 0,02 – 0,04 г	Капсулы по 0,02 и 0,04 г; таблетки по 0,01; 0,02 и 0,04 г
Гемфиброзил (Gemfibrozil)	Внутрь 0,3 – 0,45 г	Капсулы по 0,3 г; таблетки по 0,45 г
Кислота никотиновая (Acidum nicotinicum)	Внутрь 0,025 – 0,05 г	Порошок; таблетки по 0,05 г
Холестирамин (Cholestyraminum)	Внутрь 12 – 16 г	Порошок (в упаковках по 500 г)
Пармидин (Parmidinum)	Внутрь 0,25 – 0,75 г	Таблетки по 0,25 г

Лекция № 14

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы определяется четырьмя важнейшими параметрами:

- 1) Насосная функция сердца;
- 2) Тонус сосудов;
- 3) Объем циркулирующей крови (ОЦК);
- 4) Реологические свойства крови.

При ослаблении насосной функции сердца развивается *сердечная недостаточность*.

Сердечная недостаточность – это патологическое состояние, обусловленное неспособностью сердца обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей при нагрузке, а в более тяжелых случаях – и в покое.

Основная причина данного заболевания заключается в слабости мышц желудочков сердца, которая возникает вследствие кардиомиопатий, пороков сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза коронарных сосудов, гипертензии. В результате слабости желудочков сердце теряет способность в должной степени перекачивать кровь по организму, развиваются застой крови, отеки (вплоть до отека легких и дыхательной недостаточности), сердечные аритмии и др. То есть, тяжелые нарушения работы сердечно-сосудистой системы, которые, в конечном счете, могут привести к смерти.

Сердечная недостаточность бывает острой и хронической, что имеет значение при выборе средств терапии.

Принципиальные пути лечения сердечной недостаточности

1) Увеличение сократимости миокарда

- препараты сердечных гликозидов;
- дофамино- и симпатомиметики;
- ингибиторы фосфодиэстеразы;
- кальциевые сенситизаторы;

2) Уменьшение нагрузки на миокард

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов;
- блокаторы альдостероновых рецепторов;
- β -адреноблокаторы;
- диуретики и др.

3) Улучшение метаболизма миокарда

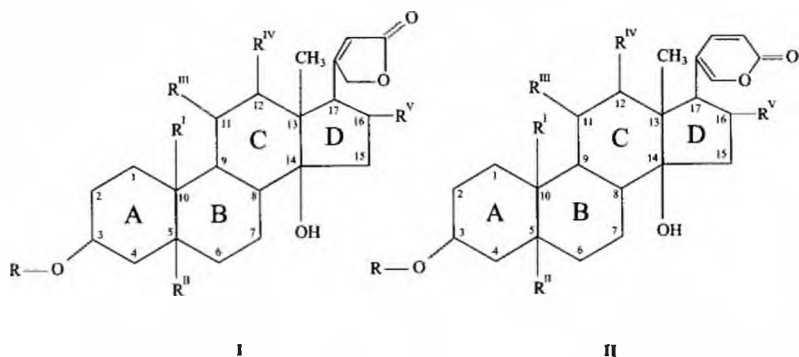
- фосфокреатин;
- антиоксиданты;
- анаболические стероиды.

Лечение сердечной недостаточности подразумевает комплексное применение препаратов разных групп. Лекарственные средства, действующие по 2-му и 3-му пути, подробно рассмотрены в других темах. Здесь же детально остановимся на средствах, увеличивающих сократимость миокарда.

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

В ряду средств, увеличивающих сократимость миокарда, ведущее значение вот уже более двух веков сохраняют так называемые **сердечные гликозиды** (СГ). Источником получения препаратов СГ являются различные растения: наперстянка, ландыш, строфант, горичвет, желтушник, морской лук и др. Сердечные гликозиды – это безазотистые соединения растительного происхождения, которые по химическому строению относятся к классу гликозидов. Молекула СГ состоит из углеводной части (гликона) и агликона, имеющего стероидное строение по типу циклопентанпергидрофенантрена. При этом у агликона обязательно наличие лактонного кольца, которое может быть пятичленным (кардиенолиды) и шестичленным (буфадиинолиды). Лактонное кольцо играет важную роль в действии СГ, поскольку оно определяет прикрепление молекулы СГ к мембране клеток организма (рис. 1).

Крайне важно определить эффекты СГ в отношении различных систем организма. Эти эффекты делятся на кардиальные (в отношении сердца) и некардиальные (любые другие). Учитывая, что СГ применяются как средства для лечения сердечной недостаточности, в первую очередь необходимо акцентировать внимание на их кардиальных эффектах.



R - гликозидная цепь, R^I - CH₃ или кислородсодержащая группа;

R^{II}, R^{III}, R^{IV} и R^V - H или OH.

Рис. 1. Структура сердечных гликозидов (I – кардиенолиды, II – буфаденолиды)

Кардиальные эффекты сердечных гликозидов

1. **Положительное инотропное действие** – увеличение силы сердечных сокращений.
2. **Отрицательное хронотропное действие** – уменьшение частоты сердечных сокращений.
3. **Отрицательное дромотропное действие** – замедление проводимости в миокарде.
4. **Положительное батмотрпное действие** – увеличение возбудимости миокарда.
5. **Положительное тонотропное действие** – повышение тонуса желудочков во время диастолы.

Поясним, что в данной классификации термины «положительное» и «отрицательное» не характеризуют тот или иной эффект как «хороший» или «плохой», а указывают на усиление или ослабление соответствующей функции сердца.

Механизм фармакологического действия сердечных гликозидов

Принципиальный механизм фармакологического действия СГ, обуславливающий возникновение всех кардиальных эффектов СГ,

заключается в способности блокировать АТФазы за счет агликаона, в первую очередь – $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазу}$. Напомним, что АТФазы – это класс энергозависимых ферментов, выполняющих разнообразные функции в организме. При этом $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаза}$ играет ключевую роль в нормальном распределении ионов натрия и калия вне- и внутри клетки на основе реполяризации клеточной мембраны во время потенциала действия (рис. 2).

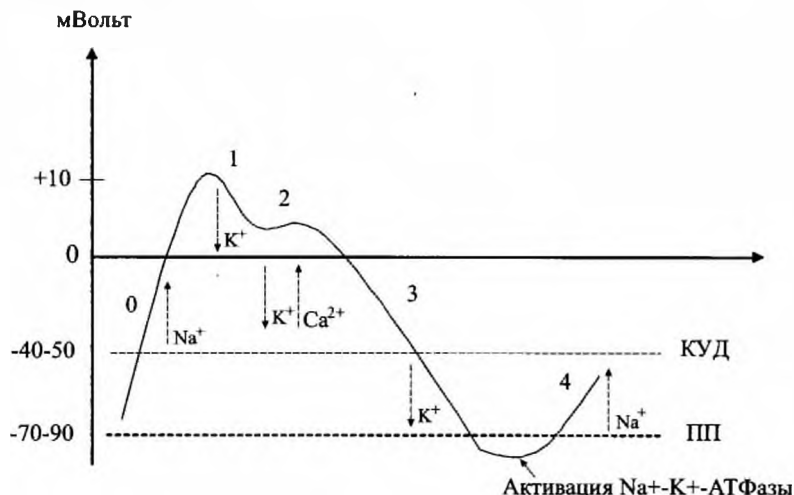


Рис. 2. Фазы потенциала действия

Механизмы кардиальных эффектов сердечных гликозидов

1. Механизмы положительного инотропного действия.

Увеличение силы сердечных сокращений – главный терапевтический эффект СГ, поскольку, как уже отмечалось, основная причина сердечной недостаточности заключается в слабости мышц желудочков.

Как известно, важную роль в мышечном сокращении играют ионы кальция, которые, связываясь с белком тропонином, в состоянии покоя являющимся своеобразным «барьером» между нитями сократительных волокон актина и миозина, уводят его из комплекса с таковыми, освобождая поле для их взаимодействия (рис. 3).

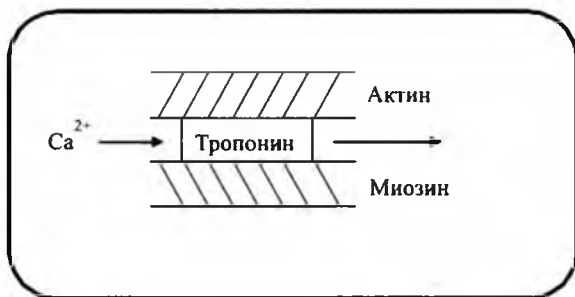


Рис. 3. Роль ионов кальция в мышечном сокращении

В результате соединения актина и миозина происходит мышечное сокращение. Поэтому решающее значение в механизме положительного инотропного действия СГ имеет увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, которое реализуется тремя путями (рис. 4).

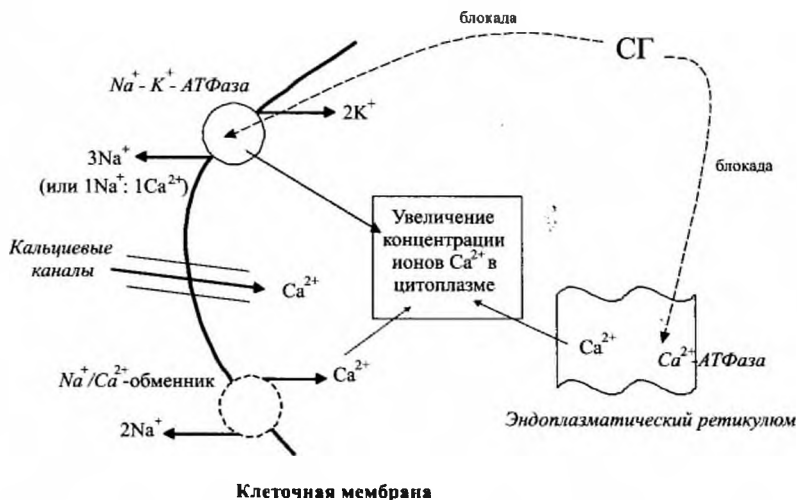


Рис. 4. Механизмы положительного инотропного действия СГ

Во-первых, как отмечалось ранее, во время деполяризации в клетку входят ионы кальция, которые в нормальных условиях затем удаляются из клетки при помощи Na^+ - K^+ -АТФазы, т.к. данный фермент, работая как бы с запасом, при необходимости выводит не только ионы натрия, но и ионы кальция в соотношении $1 \text{ Na}^+ : 1 \text{ Ca}^{2+}$. При

ослаблении активности фермента кальций этим путем не удаляется, остается внутри клетки, как следствие – усиление образования актин-миозиновых комплексов, что приводит к мышечному сокращению.

Во-вторых, блокада $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы приводит к тому, что из клетки в необходимом количестве не выводится натрий. Данные условия для клетки являются крайне нефизиологичными, и она любыми путями стремится избавиться от ионов натрия. Для этого активируется мембранный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, задача которого – выводить из клетки избыточный натрий, но происходит это строго в обмен на кальций. В результате в клетку в большом количестве поступают ионы кальция, его внутриклеточная концентрация увеличивается, мышечные сокращения усиливаются.

В-третьих, под действием СГ незначительно блокируется Ca^{2+} -АТФаза эндоплазматического ретикулума (ЭПР), который является местом депонирования кальция внутри клетки. Это приводит к возрастанию внутриклеточной концентрации катиона и последующему мышечному сокращению.

Таким образом, под влиянием сердечных гликозидов происходит увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, что обуславливает образование большего числа тропо-миозиновых комплексов и реализуется в усилении сердечного сокращения.

2. Механизмы отрицательного хронотропного действия.

Отрицательное хронотропное действие – важный и, несомненно, уникальный эффект сердечных гликозидов, поскольку при увеличении силы сердечных сокращений замедляется их частота, в то время как на фоне действия других кардиотонических средств ЧСС, как правило, увеличивается. Снижение частоты сердечных сокращений обеспечивает удлинение диастолы, что позволяет сердцу дольше «отдыхать» между сокращениями. Данное действие СГ основано на механизмах, которые в своем большинстве являются следствием положительного инотропного действия.

1) Прессо-кардиальный рефлекс.

Механизм прессо-кардиального рефлекса заключается в том, что при увеличении силы сердечных сокращений в значительной степени возрастает ударный объем, в результате чего кровь во время систолы из левого желудочка в аорту выбрасывается под большим давлением, чем прежде.

Это приводит к стимуляции баррорецепторов в дуге аорты, возникает афферентный поток импульсов к центрам блуждающих нервов в продолговатом мозге, от которых по эфферентным парасимпа-

тическим волокнам передается возбуждение на М-холинорецепторы сердца (рис. 5). В результате частота сердечных сокращений замедляется.



Рис. 5. Схема прессо-кардиального рефлекса

2) Устранение патологического рефлекса Бейн-Бриджа.

Важное место в патогенезе сердечной недостаточности занимает так называемый «рефлекс Бейн-Бриджа». Его суть заключается в том, что при недостаточности насосной функции миокарда возникает застой в малом кругу кровообращения. Вследствие возникшего переполнения кровью сосудов малого круга повышается давление в устье полых вен, где находятся барорецепторы, реагирующие на изменения кровяного давления. Эти рецепторы возбуждаются, возникает поток афферентных импульсов к центрам симпатической нервной системы, локализующимся в шейном отделе спинного мозга, происходит их возбуждения, после чего импульс по эфферентной части рефлекторной дуги идет к β_1 -адренорецепторам миокарда, стимуляция которых приводит к увеличению частоты сердечных сокращений. Возникает «порочный круг», усугубляющий течение заболевания (рис. 6).

В этих условиях сердечные гликозиды за счет положительного инотропного действия ликвидируют застой в малом кругу кровообращения, нормализуя гемодинамику. В результате рефлекс Бейн-Бриджа устраняется.

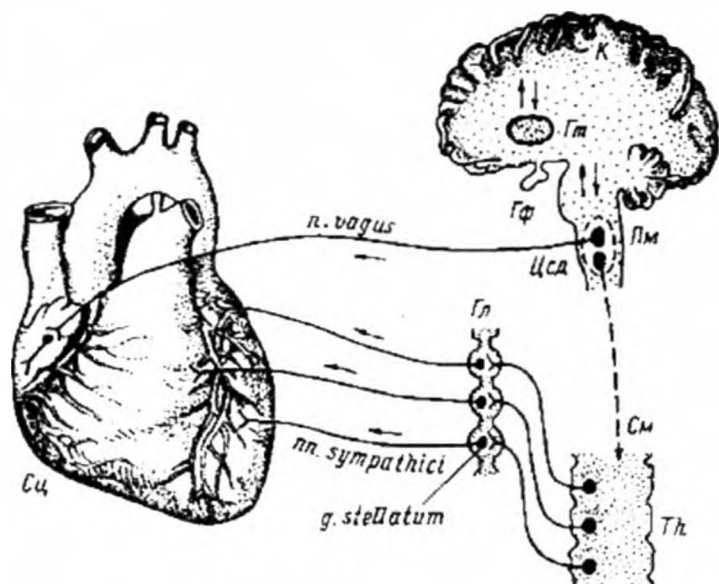


Рис. 6. Схема патологического рефлекса Бейн-Бриджа

3) Кардио-кардиальный рефлекс.

Кардио-кардиальный (хемокардиальный) рефлекс заключается в том, что сердечные гликозиды, попадая в сердце, специфически стимулируют хеморецепторы (т.е. рецепторы, реагирующие на определенные химические соединения), локализованные в миокарде. Принято считать, что данная стимуляция обусловлена агликоном сердечных гликозидов. От хеморецепторов миокарда возникает поток восходящих импульсов к центрам *n. vagus* в продолговатом мозге, а отсюда нисходящие стимулирующие влияния передаются на М-холинорецепторы кардиомиоцитов. Как следствие, частота сердечных сокращений снижается (Рис. 7).

4) Прямая стимуляция центров блуждающего нерва.

Сердечные гликозиды, проникая в головной мозг, активируют нейроны супраоптических ядер гипоталамуса, что приводит к стимулированию нижележащих центров блуждающего нерва в продолговатом мозге. Возникает нисходящий поток парасимпатических импульсов к М-холинорецепторам сердца. В результате – уменьшение частоты сердечных сокращений.

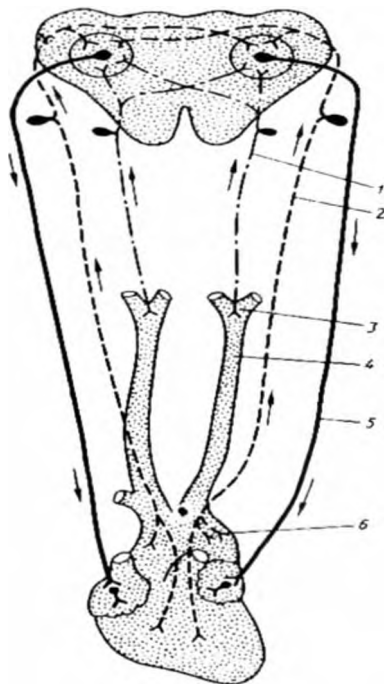


Рис. 7. Схема кардио-кардиального рефлекса

Примечание: 1, 2, 3 – восходящие нервные потоки от хеморецепторов миокарда и каротидного синуса к центрам блуждающего нерва;
 4 – сонные артерии;
 5 – нисходящий поток по парасимпатическим волокнам от центров блуждающего нерва к М-холинорецепторам миокарда.

3. Механизмы отрицательного дромотропного действия.

В основе данного действия лежат два следующих механизма:

- 1) Блокада Na^+ - K^+ -АТФазы сердечными гликозидами приводит не только к накоплению в клетке ионов натрия и кальция, но и к потере ионов калия. В результате удлиняется процесс реполяризации, увеличивается эффективный рефрактерный период (ЭРП), проводимость замедляется (см. тему «Антиаритмические средства»).

- 2) Рефлекторное и прямое возбуждение центров блуждающего нерва (см. выше) приводит к уменьшению атриовентрикулярной проводимости.

Этот эффект находится на границе между терапевтическим и токсическим действием СГ, поэтому он может быть причиной как терапевтических, так и токсических проявлений СГ. Снижение проводимости полезно при тахикардиях, что обуславливает применение СГ в качестве антиаритмических средств. В то же время, при наличии брадикардий СГ опасны, т.к. могут вызвать полную блокаду кардиальной проводимости.

4. Механизмы положительного батмотропного действия

Увеличение возбудимости миокарда возникает из-за того, что на фоне блокады $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы клетки переполняются ионами натрия и кальция. Это приводит к увеличению заряда мембраны, соответствующему потенциалу покоя. Как следствие – укорочение интервала до критического уровня деполяризации, а чем меньше этот интервал, тем большее количество возбуждающих импульсов его могут преодолеть и вызвать деполяризацию (Рис. 8). Данное действие проявляется как токсический эффект СГ и является признаком их передозировки. Образуются гетеротопные очаги возбуждения (т.е. лежащие вне проводящей системы сердца), возникают экстрасистолы и пароксизмальная тахикардия, что может привести к летальному исходу.

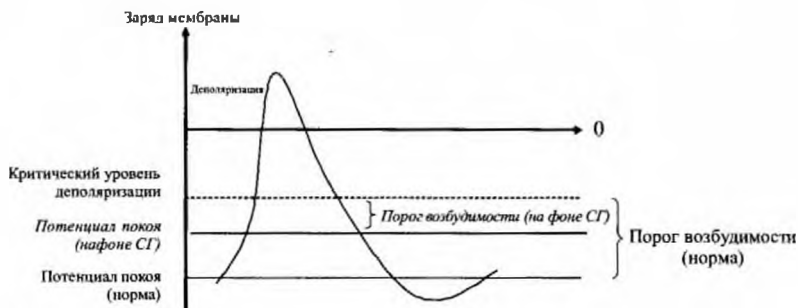


Рис. 8. Механизм положительного батмотропного действия СГ

5. Механизмы положительного тонотропного действия

Данное действие также является следствием переполнения кардиомиоцитов ионами кальция в диастолу. В результате мышца желудочков не может полностью расслабиться, поэтому находится в по-

стоянно повышенном тонусе. При этом могут изменяться границы сердца.

Классификация препаратов сердечных гликозидов

Препараты сердечных гликозидов по целям применения делятся на две группы:

1. Средства для лечения острой сердечной недостаточности:

- Убаин (0,05%-ный раствор в ампулах по 1 мл для внутривенного введения);
- Коргликон (0,06%-ный раствор в ампулах по 1 мл для внутривенного введения).

2. Средства для лечения хронической сердечной недостаточности:

- порошок из листьев наперстянки;
- дигоксин (таблетки по 0,00025; 0,025%-ный раствор в ампулах);
- дигитоксин (таблетки по 0,0001; ректальные суппозитории по 0,00015);
- лантозид С (новогаленовый препарат в склянках из оранжевого стекла по 15 мл) и др.

Такая классификация СГ обусловлена различиями их фармакокинетики, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Фармакокинетика сердечных гликозидов

Показатель	Дигитоксин	Дигоксин	Строфантин
Всасывание	100%	70-80%	50%
Связывание с белками плазмы	97%	23%	2%
Выведение почками	7%	20%	40%
Время полувыведения	6 ч	2 ч	1 ч
Начало действия	60-120 мин	30-60 мин	10 мин
Максимальный эффект	8-12 ч	3-6 ч	0,5-1,5 ч
Продолжительность действия	2-3 дня	8-10 ч	8-16 ч
Коэффициент элиминации	7%	20-35%	40-50%

Как следует из таблицы, препараты для лечения острой сердечной недостаточности практически не связываются с белками плазмы крови, поэтому их фармакологический эффект развивается быстро (поскольку увеличивается свободная фракция препарата) и быстро заканчивается (т.к. несвязанные с белками молекулы препарата подвергаются клубочковой фильтрации в почках и быстро выводятся из организма). Препараты для лечения хронической формы заболевания, напротив, практически полностью связываются с белками плазмы, что отсрочивает начало их действия и способствует кумуляции (накоплению) в организме. Следует отметить, что способность (или неспособность) СГ связываться с белками плазмы обусловлена наличием в их структуре углеводной части гликона.

Некардиальные эффекты сердечных гликозидов

Наряду с вышеописанными кардиальными эффектами действие сердечных гликозидов распространяется и на другие органы и ткани. Важным с точки зрения фармакологии СГ является их действие на почки и на ЦНС.

I. Действие на почки.

Сердечные гликозиды обладают слабым диуретическим действием, которое возникает вследствие усиления клубочковой фильтрации на фоне увеличения сердечного выброса (см. положительный инотропный эффект), а также в результате прямого действия на почки, которое заключается в ослаблении реабсорбции ионов натрия и воды из-за блокады $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФазы, локализующейся на базолатеральной мембране клеток почечных канальцев и участвующей в обратном всасывании натрия.

II. Действие на центральную нервную систему.

СГ обладают седативным действием. Оно особенно выражено у препаратов горичвета и ландыша. Настой травы горичвета весеннего входит в состав микстуры Бехтерева (настой травы горичвета весеннего 6,0-180 мл, кодеина фосфата 0,12, натрия бромид 6,0), нашедшей широкое применение в лечении кардионеврозов и вегето-сосудистых дистоний.

Rp: *Infusi herbae Adonidis vernalis 6.0-180 ml*

Codeini phosphatis 0.12

Natrii bromidi 6.0

M.D.S. По 1-й столовой ложке 2 раза в день.

Интоксикация сердечными гликозидами

Интоксикация сердечными гликозидами – состояние, развивающееся в результате их токсического воздействия. Интоксикация может возникнуть как на фоне передозировки, так и при нормальной концентрации препаратов наперстянки в плазме крови (например, при гипопроотеинемии большая часть СГ циркулирует в свободном состоянии, что обуславливает более быстрое развитие токсических эффектов). Обычно течение острое, реже – хроническое.

Характерными клиническими признаками интоксикации СГ являются тахикардия, возникающая после периода нормализации ЧСС или брадикардии, желудочковая экстрасистолия (особенно бигеминия), мерцательная аритмия (редко); анорексия, боли в животе, тошнота, рвота; головная боль, головокружение, ночные кошмары, депрессия, галлюцинации, снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения (желтые или зеленые пятна перед глазами), слепота и др.

С целью фармакологической коррекции интоксикации СГ применяют препараты калия: калия хлорид, панангин, аспаркам и др., что обусловлено способностью ионов калия восстанавливать активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, ослабленной препаратами сердечных гликозидов. Кроме того, в качестве антидотов вводят препараты, связывающие ионы кальция: унитиол, ЭДТА и др. При выраженной брадикардии назначают атропин. При тахикардии – β -адреноблокаторы.

Влияние сердечных гликозидов на электрокардиограмму

На фоне действия сердечных гликозидов на электрокардиограмме могут происходить характерные изменения (Рис. 9):

1. *Увеличение интервала между двумя зубцами Р* – свидетельствует об отрицательном хронотропном действии.
2. *Увеличение расстояния между зубцами Р и Q* – показывает отрицательное дромотропное действие.
3. *Увеличение зубца Р и уменьшение ширины сегмента Q-R-S* – демонстрирует положительное инотропное действие.
4. *Появление отрицательного зубца Т* – свидетельствует о появлении токсического положительного батмотропного действия СГ.



Рис. 9. Влияние сердечных гликозидов на электрокардиограмму

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Несмотря на огромное значение препаратов сердечных гликозидов в терапии сердечной недостаточности, арсенал кардиотоников только этими средствами, конечно, не ограничивается. Существует целый ряд *синтетических кардиотонических средств*, о которых пойдет речь в данном разделе лекции.

Среди указанных препаратов можно выделить несколько групп:

1. Дофамино- и симпатомиметики

- Дофамин;
- Добутамин и др.

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы

- Амрилон;
- Милринон и др.

3. Кальциевые сенситизаторы

- Левосимендан.

Фармакологическая характеристика синтетических кардиотонических средств

1. Дофамино- и симпатомиметики.

Лекарственные средства данной группы обладают следующим механизмом действия (рис. 10).

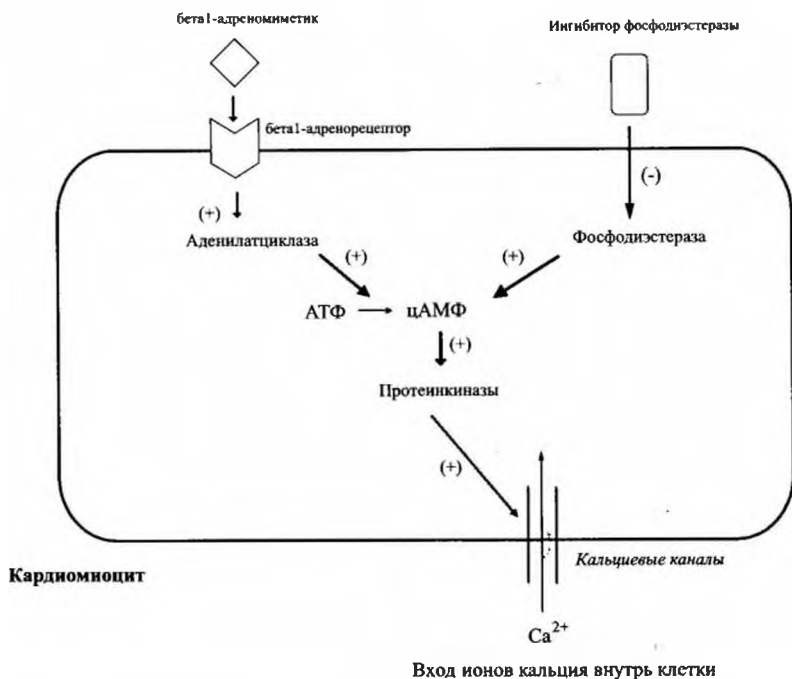


Рис. 10. Механизмы действия дофамино- и симпатомиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы

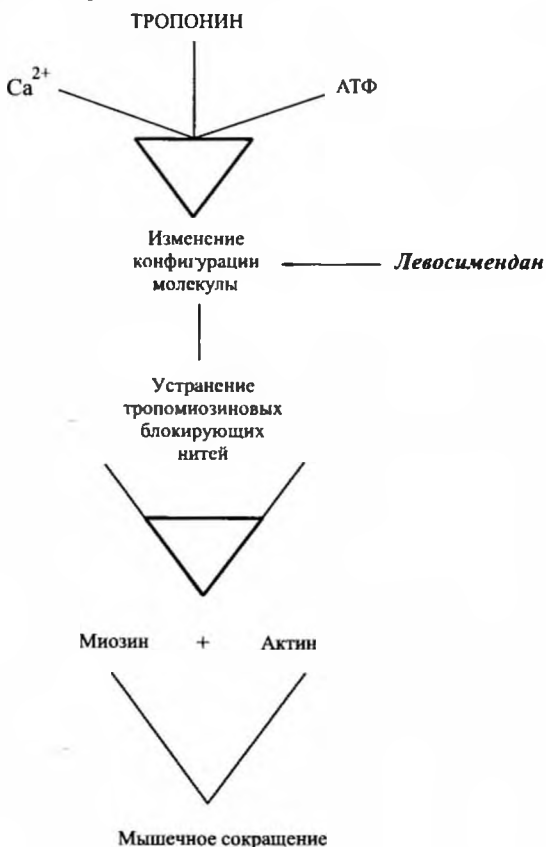
Стимулируют β_1 -адренорецепторы в миокарде, что приводит к активации связанной с этими рецепторами аденилатциклазы. Указанный фермент способствует синтезу цАМФ из АТФ, поэтому при его активации происходит накопление цАМФ в кардиомиоцитах. Накопившийся цАМФ стимулирует протеинкиназы, которые, в свою очередь, фосфорилируют (активируют) кальциевые каналы на мембране кардиомиоцитов. В результате по данным каналам в клетку поступают ионы Ca^{2+} , которые способствуют мышечному сокращению, усиливая насосную функцию сердца.

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы.

Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы во многом схож с механизмом действия препаратов предыдущей группы, отличаясь лишь на начальном этапе (рис. 10). Так, амрилон и милринон блокируют ФДЭ, которая, как известно, в клетках расщепляет цАМФ. Поскольку ФДЭ заблокирована препаратами, свою функцию она выполнять не может, и цАМФ не расщепляется, а значит, накапливается внутри клеток мускулатуры сердца. С этого момента каскад внутриклеточных реакций идентичен таковому для предыдущей группы.

3. Кальциевые сенситизаторы.

Левосимендан изменяет конфигурацию молекулы тропонина, делая его более активным для взаимодействия с ионами кальция. Как следствие, устраняются тропомиозиновые блокирующие нити, актин и миозин соединяются, образуется большее количество акто-миозиновых комплексов, усиливается сердечное сокращение.



Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Убаин (Uabainum) (Строфантин)	В/в 0,00025	Ампулы по 1 мл 0,025% и 0,05% растворов
Коргликон (Corglyconum)	В/в 0,0003	Ампулы по 1 мл 0,06% раствора
Дигоксин (Digoxinum)	Внутрь и в/в 0,00025	Таблетки по 0,00025 и 0,001; ампулы по 1 мл 0,025% раствора
Дигитоксин (Digitoxinum)	Внутрь 0,0001; ректально 0,00015	Таблетки по 0,0001; суппозитории ректальные по 0,00015
Лантозид С (Lantosidum C) (Целанид)	Внутрь 0,00025; в/в 0,0002	Таблетки по 0,00025; флаконы по 10 мл 0,05% раствора (для приема внутрь); ампулы по 1 мл 0,02% раствора
Настой травы горицвета (Infusum herbae Adonidis vernalis)	Внутрь 15 мл настоя 1:50 – 1:20	Настой в концентрации 1:50 – 1:20
Левосимендан (Levosimendanum)	6 – 12 мкг/кг при длительности введения не более 10 мин, затем переходят на длительное непрерывное введение со скоростью 0,1 мкг/кг/мин	Концентрированный раствор для инфузий 2,5 мг/мл во флаконах по 10 мл

Лекция № 15

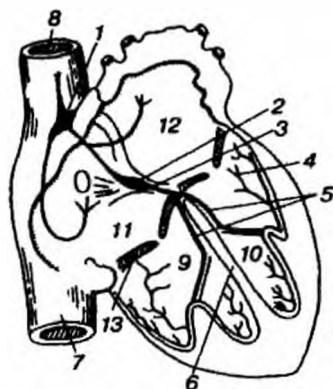
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сердечная мышца обладает рядом свойств, обеспечивающих ее непрерывную ритмическую деятельность. К таковым относятся:

1. Возбудимость;
2. Автоматизм;
3. Сократимость;
4. Способность к расслаблению;
5. Рефрактерность.

Возбуждение в сердце возникает периодически под влиянием процессов, происходящих в нем самом. Это явление получило название «автоматизм».

Способность к автоматизму обусловлена наличием специфической мускулатуры, которая образует в сердце проводящую систему. Структуру проводящей системы можно представить в следующем виде (рис. 1).



- 1 - Синусовый узел;
- 2 - Атриовентрикулярный узел;
- 3 - Пучок Гиса;
- 4 - Волокна Пуркинье;
- 5 - Правая и левая ножки пучка Гиса;
- 6 - Перегородка;
- 7 - Нижняя полая вена;
- 8 - Верхняя полая вена;
- 9 - Правый желудочек;
- 10 - Левый желудочек;
- 11 - Правое предсердие;
- 12 - Левое предсердие;
- 13 - Клапаны сердца.

Рис. 1. Проводящая система сердца

В стенке правого предсердия вблизи устьев полых вен находится синусовый узел (водитель ритма I порядка), который генерирует электрические разряды с частотой 60-70 в минуту. Эти разряды идут по межузловым путям, достигая атриовентрикулярного узла, также находящегося в стенке правого предсердия (водитель ритма II порядка). От атриовентрикулярного узла отходит пучок Гиса, который

затем разделяется на правую и левую ножки. В области верхушки сердца они загибаются вверх и переходят в волокна Пуркинье, опутывающие миокард, доставляя к кардиомиоцитам электрические импульсы. Следует также отметить, что скорость проведения нервных импульсов в разных отделах проводящей системы различна.

Сами кардиомиоциты в норме генерировать разряд не могут, однако чутко реагируют на импульсы, приходящие по проводящей системе. В состоянии покоя клетки миокарда имеют заряд, причем внутренняя сторона их мембраны заряжена отрицательно (-70-90 мВольт). Во время возбуждения по медленным натриевым каналам внутрь входят ионы Na^+ , обеспечивая увеличение заряда мембраны до уровня в -40:-50 мВольт, который получил название критический уровень деполяризации (КУД). При таком заряде мембраны открываются потенциалзависимые быстрые натриевые каналы, в клетку врывается натрий, возникает деполяризация клеточной мембраны (Фаза 0). На эту фазу приходится сердечная систола (рис. 2).

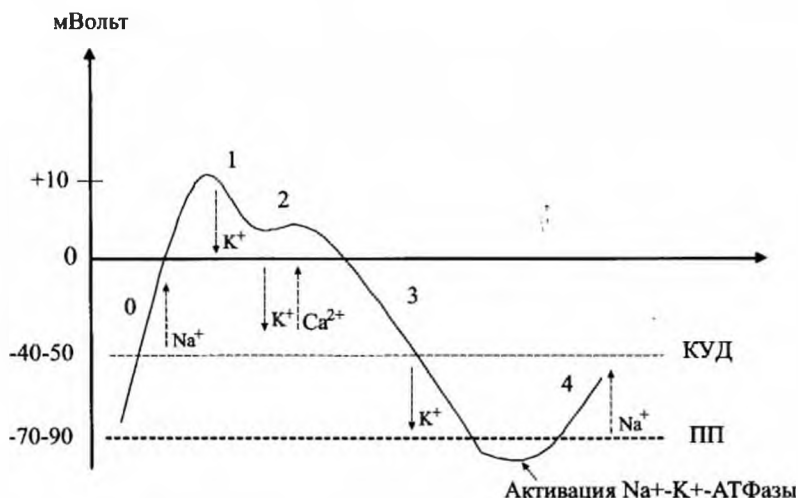


Рис. 2. Фазы потенциала действия кардиомиоцитов

Затем клетка стремится вернуть отрицательный заряд, наступает фаза 1. Фаза 1 (фаза медленной реполяризации или начало реполяризации) – восстановление потенциала, которое обусловлено выходом из клетки ионов K^+ . Это приводит к тому, что заряд мембраны понемногу снижается, находясь в диапазоне от 0 до +10 мВольт. Однако

при таком заряде мембраны открываются потенциалзависимые кальциевые каналы и медленные натриевые каналы, и выходящему току калия начинает противодействовать входящий ток кальция и натрия. Наступает Фаза 2 (фаза плато), во время которой заряд мембраны снижается очень медленно, находясь практически на одном уровне, из-за чего эта фаза и получила свое название («плато» – ровная поверхность).

Тем не менее, при заряде мембраны примерно -10 мВольт кальциевые и натриевые каналы закрываются, входящий ток прекращается, наступает фаза 3. Фаза 3 (фаза быстрой реполяризации) характеризуется быстрым выходом калия из клетки, что приводит к восстановлению заряда мембраны до исходного уровня. Несмотря на это, распределение ионов снаружи и внутри клетки не соответствует нормальному: калия много снаружи, а натрия – внутри. В этот момент активируется $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ Фаза, которая переносит 3 иона Na^+ из клетки наружу и возвращает 2 иона K^+ вовнутрь, восстанавливая физиологическое соотношение электролитов на клеточной мембране.

Завершающим этапом потенциала действия кардиомиоцитов является фаза 4. Фаза 4 (медленная деполяризация) возникает потому, что клетки миокарда имеют поры, через которые по закону диффузии ионы натрия проникают внутрь клетки, и постепенно начинается деполяризация. Именно эта фаза обеспечивает уникальное свойство кардиомиоцитов – автоматизм.

Регуляция работы сердца

Напоминаем, что работа сердца находится под контролем симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В миокарде имеются β_1 -адренорецепторы (рецепторы симпатической системы), при возбуждении которых резко укорачивается фаза 2 потенциала действия (см. Рис. 1). В результате, происходит укорочение потенциала действия, уменьшается эффективный рефрактерный период, увеличивается количество потенциалов действия и сокращений сердца. Напомним здесь, что эффективный рефрактерный период (ЭРП) – это минимальный промежуток времени между двумя импульсами, когда клетка не воспринимает возбуждение. Кроме того, в сердце находятся М-холинорецепторы (рецепторы парасимпатической системы), стимуляция которых приводит к замедлению фазы 4 и удлинению потенциала действия и ЭРП.

При нарушениях возбудимости, проводимости и автоматизма миокарда могут возникать **аритмии**.

Аритмия – это любой сердечный ритм, отличающийся от нормального по частоте, регулярности, источнику, связи или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

Причины аритмий

1. **Изменение активности синусового узла**, когда он генерирует импульсы с частотой либо менее 60/мин, либо более 90/мин.
2. **Появление гетеротопных очагов возбуждения**, т.е. очагов, лежащих вне проводящей системы сердца (причина пароксизмальной тахикардии и экстрасистол).
3. **Нарушение проводимости миокарда** вследствие инфаркта, миокардитов, кардиомиопатий.
4. **Появление дополнительных путей проведения возбуждения** (синдром преждевременной импульсации).
5. **Механизм повторного входа возбуждения** (так называемый механизм re-entry) – односторонняя блокада, двух или более путей проведения (см. Рис 2).

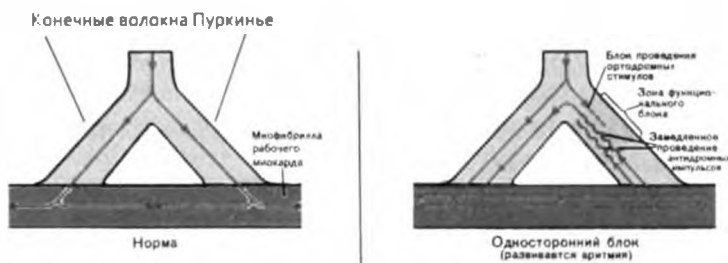


Рис. 2. Механизм повторного входа возбуждения

6. **Возникновение следовых потенциалов.**
7. **Электролитные нарушения в организме**, когда уменьшается количество ионов калия, увеличивается количество ионов кальция, изменяется количество ионов магния.

Для лечения аритмий применяются **антиаритмические средства**.

Классификация антиаритмических средств

I. Мембраностабилизирующие средства (блокаторы натриевых каналов).

Эта группа подразделяется на три класса:

Класс IA – хинидиноподобные средства.

- Хинидин;
- Прокаинамид;
- Аймалин;
- Дизопирамид

Класс IB – местные анестетики и близкие к ним.

- Лидокаин;
- Тримекаин;
- Апредин;
- Бумекаин;
- Фенитоин

Класс IC – другие средства.

- Аллапинин;
- Этацизин;
- Морацизин;
- Пропафенон

II. β -адреноблокаторы:

- Ацебутолол;
- Атенолол;
- Метопролол и др.

III. Средства, увеличивающие потенциал действия (блокаторы калиевых каналов).

- Амиодарон;
- Бретилий тозилат;
- Ибутилид;
- Нибентан;
- Соталол.

IV. Блокаторы кальциевых каналов.

- Селективные блокаторы кальциевых каналов I класса
Галлопамил, Верапамил
- Селективные блокаторы кальциевых каналов III класс
Дилтиазем

Механизмы действия антиаритмических средств

1. Мембраностабилизаторы

1) Класс IA.

Блокируют быстрые натриевые каналы в фазу 0, замедляя тем самым скорость деполяризации и проведения импульсов. Кроме того, блокируя калиевые каналы, уменьшают выход ионов калия в фазу 3, что приводит к удлинению ЭРП.

Лекарственные средства данной группы имеют самый широкий спектр действия. Они уменьшают возбудимость, проводимость, автоматизм сердечной мышцы и мало влияют на ее сократимость. Подавляют активность гетеротопных эктопических очагов возбуждения в связи с чем применяются при различных формах наджелудочковых и желудочковых аритмий.

2) Класс IB.

В определенной степени блокируют быстрые натриевые каналы в фазу 0, замедляя деполяризацию. Одновременно ускоряют выход калия в фазу 3, существенно укорачивая ЭРП, что значительно уменьшает продолжительность потенциала действия. Данный эффект следует рассматривать как негативный, т.к. при этом увеличивается возбудимость миокарда. Однако на этом фоне лекарственные средства данной группы блокируют натриевые каналы в фазу 4, замедляя медленную деполяризацию и отсрочивая появление следующего потенциала действия. Таким образом, в результате действия препаратов данной группы, с одной стороны, потенциал действия и ЭРП укорачиваются, но количество этих потенциалов действия становится меньшим.

Главный препарат группы – лидокаин. Применяется только в клинической практике для неотложной терапии при желудочковых экстрасистолиях в острой фазе инфаркта миокарда, при желудочковых тахикардиях, фибрилляции желудочков, аритмиях re-entry.

3) Класс IC.

Блокируют быстрые натриевые каналы в фазу 0, не влияя при этом на фазы реполяризации. Применяются, главным образом, при желудочковых аритмиях.

2. β -адреноблокаторы

Устраняют влияние симпатической нервной системы на миокард. В результате: замедление синусового ритма и предсердно-желудочковой проводимости, удлинение фазы 2, стабилизация спонтанной диастолической деполяризации в фазу 4.

Применяются для купирования пароксизмальной тахикардии при мерцании и трепетании предсердий.

3. Средства, увеличивающие потенциал действия (блокаторы калиевых каналов)

Блокируют калиевые каналы в фазы 2 и 3, удлиняя тем самым реполяризацию, а значит, увеличивают ЭРП и потенциал действия в целом.

Применяются при наджелудочковых и желудочковых пароксизмальных тахикардиях, при мерцании и трепетании желудочков.

Отличительная особенность препарата данной группы амиодарона – способность блокировать глюкагоновые рецепторы в миокарде, что снижает возбудимость и сократимость сердечной мышцы.

4. Блокаторы кальциевых каналов

Блокируют медленный трансмембранный ток кальция в клетку, что снижает активность гетеротопных очагов возбуждения. Кроме того, снижают частоту сердечных сокращений и замедляют проводимость. Применяются для лечения наджелудочковых аритмий, для купирования наджелудочковой пароксизмальной тахикардии.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Квинидина сульфат (Quinidini sulfas) (Хинидина сульфат)	Внутрь 0,1-0,3	Таблетки по 0,1 и 0,2
Прокаинамид (Procainamidum) (Новокаинамид)	Внутрь, в/м и в/в 0,25-0,5	Таблетки по 0,25 и 0,5; флаконы по 10 мл 10% раствора; ампулы по 5 мл 10% раствора
Аймалин (Ajmalinum)	Внутрь 0,05-0,1; в/м и в/в 0,05	Таблетки по 0,05; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Лидокаина гидрохлорид (Lidocaini hydrochloridum) (Ксикаин)	В/м 0,2-0,4; в/в 0,05-0,1, далее капельно 2 мг/мин	Ампулы по 2 мл 10% раствора; по 2 и 10 мл 2% раствора; по 10 и 20 мл 1% раствора
Фенитоин (Phenytoinum) (Дифенин)	Внутрь 0,117	Таблетки по 0,117
Этацин (Aethacizinum)	Внутрь 0,05; в/в 0,25-1 мг/кг	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Морацизин (Moracizinum) (Этмозин)	Внутрь 0,025-0,05; в/м в/в 0,05-0,15	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025; таблетки по 0,1; ампулы по 2 мл 2,5% раствора
Амиодарон (Amiodaronum) (Кордарон)	Внутрь 0,2; в/в 0,005 г/кг (медленно)	Таблетки по 0,2; ампулы по 3 мл 5% раствора
Верапамил (Verapamilum) (Изоптин, Финоптин)	Внутрь 0,04-0,08; в/в 0,005-0,01	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,04 и 0,08; ампулы по 2 мл 0,25% раствора

Лекция № 16

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Кровь – это жидкая ткань организма, относящаяся к соединительной ткани. По сути, является средой, предоставляющей возможность клеткам организма осуществлять процессы их жизнедеятельности.

Впервые целостное представление о крови как о системе создал отечественный физиолог Георгий Федорович Ланг в 1939 году. Система крови включает периферическую кровь, органы кроветворения, органы кроверазрушения и депо крови.

Главные функции крови:

- 1) **Транспортная** – осуществляет перенос кислорода, энергетического и пластического материала к клеткам, а также удаление от них продуктов метаболизма (углекислый газ и т.д.).
- 2) **Защитная** – характеризуется проявлениями клеточного и гуморального иммунитета.
- 3) **Терморегуляторная** – кровь является универсальным теплообменником.
- 4) **Регуляторная** – транспортирует регулирующие субстанции: гормоны и другие биологически активные соединения.
- 5) **Поддержание гомеостаза** – обеспечивает постоянство внутренней среды организма.

Как известно, объем циркулирующей крови составляет 6-8% от массы тела человека (в среднем – 4-6 литров). Кровь состоит из жидкой части – **плазмы**, и **форменных элементов: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов**.

Плазма крови состоит на 90-92% из воды, а 8-10% – это сухой остаток, большая часть которого представлена белками. Минеральный состав крови главным образом определяется ионами натрия, калия, кальция и фосфата.

Уменьшение объема плазмы крови (ранения, травмы, обезвоживание и т.д.) приводит к развитию **гиповолемии**, крайняя степень которой называется **гиповолемический шок**. Данные состояния требуют немедленной медикаментозной коррекции, т.к. могут привести к гибели пострадавшего.

В некоторых ситуациях (гормональные нарушения, различные диеты, применение лекарственных препаратов и др.) может суще-

ственно меняться ионный состав плазмы. Такие состояния называются *гипо-* или *гипернатриемия*, *гипо-* или *гиперкалиемия* и т.п.

Эритроциты – красные кровяные тельца. Являются безъядерными клетками. Имеют форму двояковогнутого диска. В норме эритроциты имеют размер 6-8 микрон (нормоцит), а их количество, варьируя в зависимости от пола и массы тела, составляет $4,0-5,0 \times 10^{12}/\text{Л}$. Эритроциты выполняют несколько важных функций, главная из которых – дыхательная. Она заключается в способности эритроцитов транспортировать к клеткам кислород, которая определяется наличием в структуре эритроцитов гемоглобина.

Гемоглобин – кровяной пигмент, относящийся к классу хромопротеидов (т.е. окрашенных белков). Состоит из 4-х гемов (4 пиррольных кольца в комплексе с 2 атомами железа) и глобина (рис. 1).

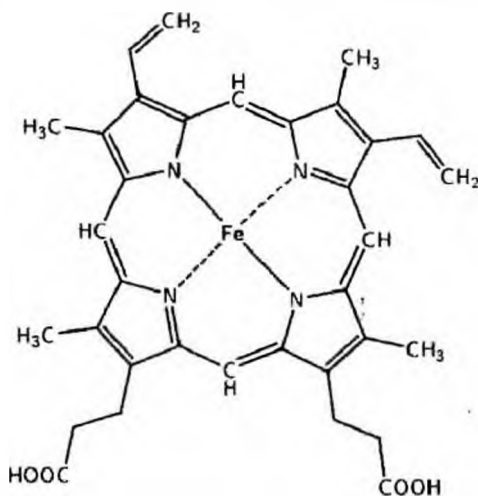


Рис. 1. Химическая формула гемоглобина

Отметим, что непосредственный транспорт кислорода осуществляется находящимся в структуре гемоглобина атомом железа, поэтому дыхательная емкость крови напрямую зависит от содержания последнего в организме. Нормальное содержание железа в организме – 2-5 г, две трети которого входит в состав гемоглобина. Железо поступает в организм с пищей (им богаты мясо, гречневая крупа, яблоки и т.д.). Всасывание алиментарного железа происходит в тонком кишечнике, причем всасывается оно только в ионизированном

виде, наиболее активно – в двухвалентном состоянии (Fe^{2+}). Поэтому для нормальной абсорбции железа необходима соляная кислота в желудке (переводит железо из молекулярного в ионизированное состояние), а также аскорбиновая кислота (восстанавливает Fe^{3+} в Fe^{2+}). Забегая вперед, отметим, что именно по указанной причине многие препараты железа для энтерального применения содержат в своем составе аскорбиновую кислоту.

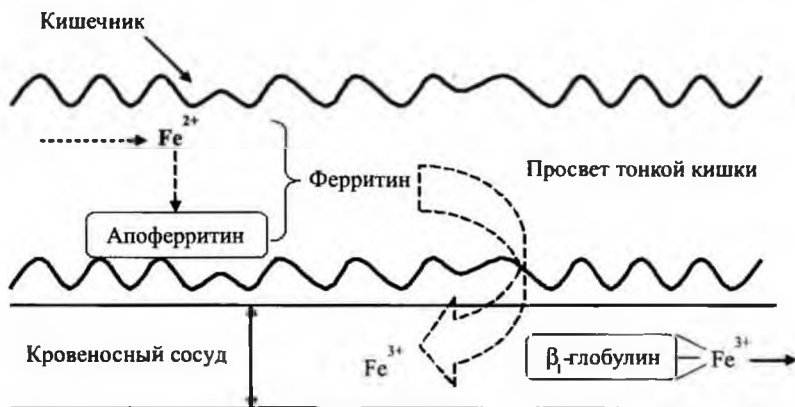


Рис. 2. Механизм всасывания железа в тонком кишечнике

В тонком кишечнике двухвалентное железо связывается с пристеночным белком-переносчиком *апоферритином*, образуя транспортный комплекс – *ферритин*, в виде которого проходит кишечный барьер (рис. 2). Попав в плазму крови, уже в трехвалентном состоянии железо соединяется с еще одним переносчиком – β_1 -глобулином (*трансферрином*), и в виде этого комплекса поступает в ткани. В костном мозге оно идет на построение гемоглобина, который затем включается в синтез эритроцитов.

При недостатке в организме железа (вследствие малого поступления с пищей, нарушения всасывания, кровопотере и т.д.) развивается так называемая *гипохромная (железодефицитная) анемия*. Гипохромной она называется из-за ослабления интенсивности окрашивания эритроцитов, вызванной недостатком хромофора – атомов Fe. Данное заболевание также требует медикаментозной терапии, т.к. на его фоне уменьшается кислородная емкость крови, и как следствие, клетки страдают от гипоксии.

Следует отметить, что важную роль в процессе образования нормальных эритроцитов играет **цианокобальмин** (витамин B_{12}) (рис. 3). Цианокобальмин (впрочем, как и все витамины) в организме не синтезируется, а поступает с пищей. В желудке образует комплекс со специфическим белком *транскоррином*, который чаще называют *внутренний фактор Касла*. Этот белок строго специфичен для цианокобаламина, вырабатывается в обкладочных клетках фундального отдела желудка и выполняет единственную, но очень важную функцию – обеспечивает нормальное всасывание цианокобаламина (последний по данной причине еще называют *внешним фактором Касла*). В крови цианокобаламин, превращаясь в фермент кобамамид, способствует образованию фолиевой кислоты из фолиевой кислоты, идущую на синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот (ДНК) (рис. 4).

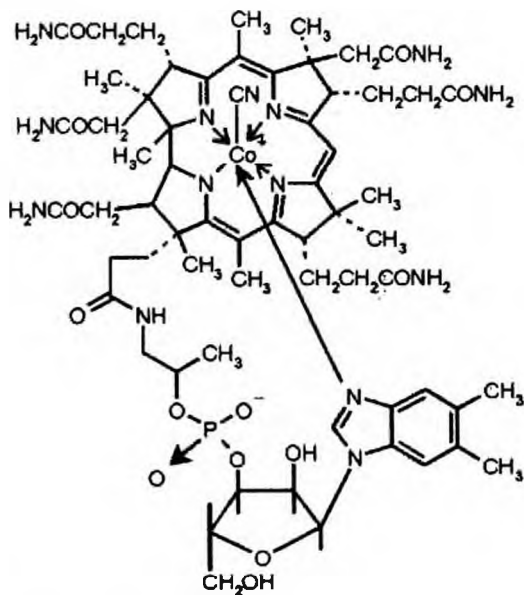


Рис. 3. Структурная формула цианокобаламина

Образовавшаяся ДНК стимулирует клеточное деление быстро-регенерирующих тканей (предшественники эритроцитов и клетки желудочно-кишечного тракта), что приводит к формированию нормальных эритроцитов (нормоцитов).

При дефиците в организме цианокобаламина развивается *гиперхромная анемия (пернициозная анемия, анемия Аддисона-Бирмера)*. Дефицит витамина B_{12} возникает вследствие разных причин (аутоиммунное повреждение обкладочных клеток желудка, резекция желудка, инвазии ленточными червями), общее следствие которых – нехватка внутреннего фактора Касла, приводящее к нарушению всасывания цианокобаламина. В результате развивающегося дефицита витамина блокируется синтез нормальных ДНК эритроцитов (рис. 4), что, в свою очередь, обуславливает нарушение деления клеток-предшественников эритроцитов.

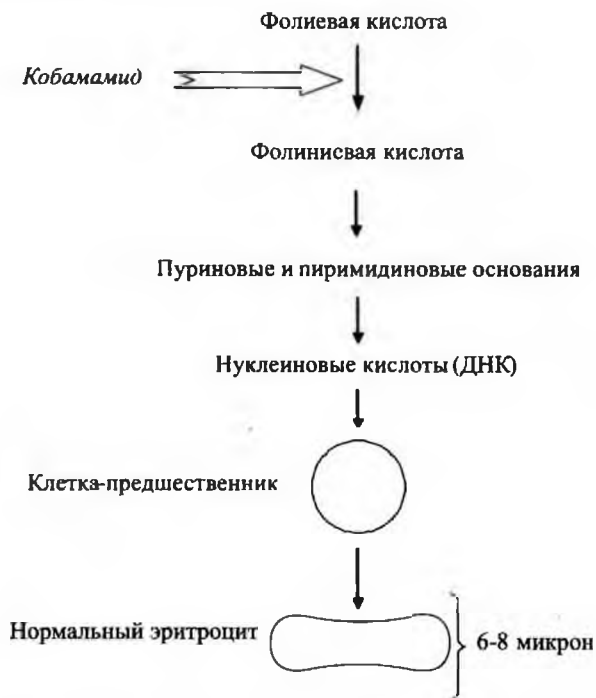


Рис. 4. Роль цианокобаламина в образовании эритроцитов

В результате вместо нормоцитов образуются мегалоциты (крупные, недифференцированные клетки больших размеров – более 10 микрон). С одной стороны, эти клетки очень богаты гемоглобином (поэтому анемия называется гиперхромной), но при этом из-за своего крупного размера мегалоциты не могут проникать в ткани из

сосудистого русла. Возникает парадоксальная ситуация – в крови гемоглобина и кислорода предостаточно, но клетки страдают от его жесточайшего дефицита. Особенно чувствительны к этому костный мозг и ткани нервной системы.

Добавим, что важное значение в процессе биосинтеза эритроцитов имеет фолиевая кислота как субстрат для последующей цепи реакций (см. рисунок 4).

Лейкоциты – самая малочисленная, но от этого не менее важная группа форменных элементов крови. Количество лейкоцитов в норме не превышает 4-9 тыс/мм³. Главная функция лейкоцитов – защитная. Они создают мощный тканевой кровяной барьер, противодействуя вирусной, микробной и паразитарной инфекции.

Отличительная морфологическая особенность лейкоцитов – наличие ядра, которое различается между видами лейкоцитов по размерам и степени дифференцировки. Выделяют несколько видов лейкоцитов:

1. Гранулоциты – характеризуются наличием в цитоплазме специфической зернистости. К ним относятся:

Базофилы (тучные клетки) в количественном отношении составляют – 1% от общего числа лейкоцитов. Они поддерживают кровоток в мелких сосудах; способствуют росту новых капилляров; обеспечивают миграцию других лейкоцитов в ткани, повышая проницаемость сосудистой стенки; способны к фагоцитозу (вклад в общий фагоцитоз незначителен); участвуют в формировании аллергических реакций немедленного типа, высвобождая при дегрануляции основной гормон аллергии – гистамин.

Эозинофилы (количество – 1-5%) участвуют в аллергических реакциях, защищают организм от гельминтных инвазий, участвуют в фагоцитозе (вклад также незначителен).

Нейтрофилы (количество – 45-75%), являясь микрофагами, осуществляют фагоцитоз. Один нейтрофил в среднем может фагоцитировать до 20 бактерий или поврежденных клеток организма. Однако данная способность проявляется только в слабощелочной среде, поэтому нейтрофилы осуществляют фагоцитоз только в стадию острого воспаления, когда pH еще не сдвинулся в кислую сторону. Кроме того, нейтрофилы секретируют вещества, обладающие бактерицидными свойствами (лизозим, катионные белки, интерфероны), и вещества, способствующие регенерации тканей (аминогликаны).

2. Агранулоциты не имеют в цитоплазме специфической зернистости.

Лимфоциты (количество – 20-40%) – клетки, обеспечивающие специфический иммунитет. Различают Т- и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты – тимус-зависимые клетки, поскольку их дифференцировка происходит под влиянием этой железы. Они обеспечивают клеточный иммунный ответ. Выделяют несколько типов Т-лимфоцитов: Т-киллеры (разрушают чужеродные клетки); Т-хелперы (клетки-помощники, стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов); Т-супрессоры (подавляют иммунный ответ на некоторые антигенные воздействия); Т-клетки иммунной памяти (хранят информацию о всех антигенах, циркулируя в крови более 10 лет).

В-лимфоциты (количество – 2-10%) обеспечивают гуморальный иммунный ответ. Фагоцитируют бактериальные клетки, причем делают это в кислой среде при хронизации воспалительного процесса. Кроме того, усиливают регенерацию тканей и обеспечивают противоопухолевую защиту.

При уменьшении количества лейкоцитов развивается лейкопения, при увеличении – лейкоцитоз.

Лейкопении могут быть первичными, т.е. врожденными, наследственными (нейтропения, синдром Чедиака-Хигаси – моноцитопения в сочетании со снижением фагоцитарной активности), и вторичными, т.е. приобретенными. Более распространены вторичные лейкопении. Они могут возникать из-за нарушения лейкопоэза (алиментарное, токсическое (отравление бензолом), лекарственная (хлорамфеникол), радиация, опухолевые процессы), разрушении лейкоцитов (радиация), перераспределении лейкоцитов (шок и др.), повышенной потере лейкоцитов (ожоги, остеомиелит).

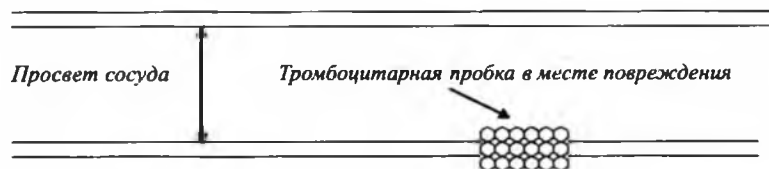
Лейкозы могут быть физиологическими (при приеме пищи) и патологическими (адаптация к патологическим условиям, опухоли).

Описанные состояния подобно другим заболеваниям крови нуждаются в медикаментозной коррекции (см. ниже).

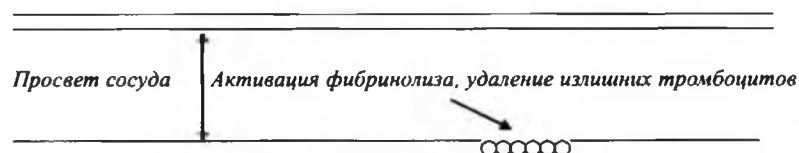
Тромбоциты – безъядерные клетки крови, имеющие двояково-выпуклую форму. Размер тромбоцита – 0,5-4 мкм, т.е. это самые мелкие клетки крови. В норме в 1 мм³ плазмы содержится 200-400 тысяч тромбоцитов. *Основная функция тромбоцитов* – обеспечение сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза (предупреждение и остановка кровотечений при повреждении мелких и средних сосудов).



5А. Нормальный сосуд



5.Б Агрегация тромбоцитов, образование тромбоцитарной пробки при повреждении



5.В. Удаление излишних тромбоцитов



5.Г. Резэндотелизация

Рис. 5. Общие механизмы сосудистого гемостаза

При повреждении сосудов активируются процессы, направленные на восстановление целостности сосудистой стенки (рис. 5). В первые несколько секунд в очаге деструкции эндотелия происходит агрегация тромбоцитов, в результате которой образуется тромб, «заклеивающий» отверстие, останавливая кровотечение. Затем агрегация тромбоцитов прекращается, а излишняя часть тромбоцитарной пробки, выпячивающаяся в просвет сосуда и мешающая кровотоку, лизируется ферментами фибринолиза (подробно про фибринолиз см.

ниже). Завершающим этапом описанного каскада становится регенерация тканей сосудистой стенки (резэндотелизация).

Таким образом, агрегация тромбоцитов – важный компонент физиологии системы крови. Однако при некоторых патологиях активность указанного процесса выходит за отведенные ей рамки, в результате чего неблагоприятно изменяются реологические свойства крови – она становится более вязкой, образуются тромбы. Все это может существенно нарушить гемодинамику вплоть до эмболии и летального исхода, поэтому нормализация нарушенной агрегации тромбоцитов – важная составляющая фармакологии системы крови (см. ниже).

Агрегация тромбоцитов находится под контролем ряда биологически активных веществ, главные из которых – **тромбоксан A_2** и **простаглицлин**, относящиеся к классу простагландинов. Тромбоксан A_2 – основной физиологический индуктор агрегации тромбоцитов. Механизм его действия можно представить следующим образом (рис. 6).

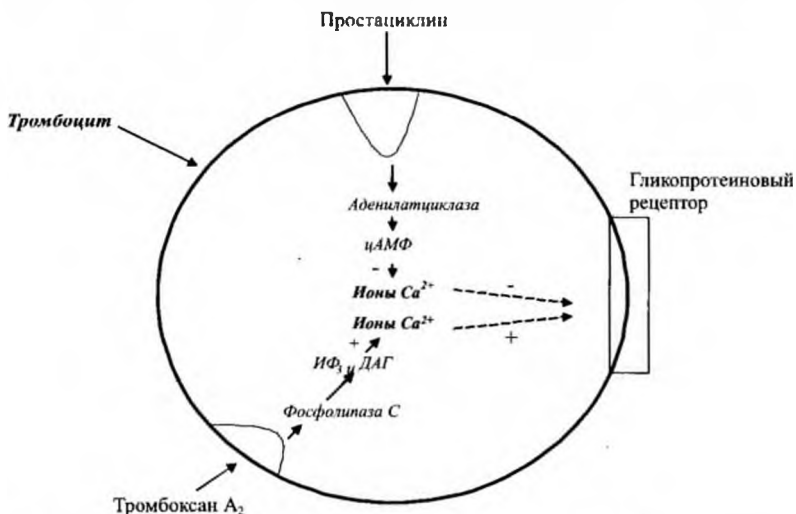


Рис. 6. Механизмы регуляции агрегации тромбоцитов

Тромбоксан A_2 стимулирует находящиеся на мембране тромбоцитов специфические тромбоксановые рецепторы, что приводит к активации фермента фосфолипаза С – первичного посредника, связанного с тромбоксановым рецептором. Фосфолипаза С способствует синтезу вторичных посредников: инозитол-3-фосфата (ИФ₃)

и диацилглицерола (ДАГ), которые увеличивают внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} . Кальций – ключевой агент агрегации тромбоцитов, т.к. он активирует гликопротеиновые рецепторы (еще один тип мембранных рецепторов тромбоцитов), через которые за счет активации нитей фибрина и происходит склеивание клеток.

В свою очередь, *простациклин*, стимулируя соответствующие простацikliновые рецепторы, активирует фермент аденилатциклазу, которая способствует накоплению в клетке цАМФ (синтезируется из АТФ). Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – вторичный посредник передачи клеточного сигнала, который понижает концентрацию ионов кальция внутри тромбоцитов. Как следствие – ослабление активности гликопротеиновых рецепторов и уменьшение агрегации тромбоцитов.

Важно отметить, что синтез тромбоксана A_2 и простацikliна имеет некоторые особенности. С одной стороны, и тот, и другой образуются из арахидоновой кислоты по общей схеме синтеза простагландинов. Однако тромбоксан A_2 образуется непосредственно в тромбоцитах, а данная реакция на последнем этапе катализируется ферментом тромбоксансинтетазой (рис. 7).



Рис. 7. Схема синтеза тромбоксана A_2 и простацikliна

При этом простацikliн синтезируется в сосудистом эндотелии под воздействием другого фермента – простацikliнсинтетазы.

Данные различия положены в основу действия некоторых антиагрегантных средств (см. ниже).

При повреждении крупных сосудов целостность кровеносной системы поддерживает *плазменный (гемокоагуляционный) гемостаз*. Его осуществление обеспечивается *системой свертывания крови*. Основные положения теории свертывания крови сформулировал в 1895 А.А. Шмидт (Тартуский университет, Эстония):

1. Процесс свертывания крови является стадийным.
2. Очередная стадия заканчивается образованием активного фермента, т.е. свертывание крови – процесс ферментативный.
3. Продукт предыдущей стадии является активатором для последующей стадии, т.е. свертывание крови – процесс каскадный.

В процессе свертывания крови принципиально выделяют 3 фазы:

1. *Образование протромбиназного комплекса.*
2. *Образования тромбина.*
3. *Образование фибрина.*

Механизмы свертывания крови достаточно сложны, поэтому выделим лишь основные моменты, необходимые для понимания механизмов действия лекарственных средств.

В интактном организме человека факторы свертывания находятся в неактивном состоянии. Напомним, что факторы свертывания принято обозначать римскими цифрами в порядке хронологии их открытия. Наиболее важны в данном разделе: фактор I (фибриноген) – макромолекулярный протеин крови, в норме имеющий структуру золя, а при инициации процессов свертывания переходящий в состояние геля – фибрин; фактор II (протромбин); фактор III (тромбопластин) – фосфолипид клеточных мембран; фактор IV (ионы Ca^{2+}) – катализатор всех процессов активации ферментов.

В печени под действием витамина К синтезируется ряд факторов свертывания, главный из которых – протромбин. Он поступает в кровь, где под влиянием активаторов протромбина, образующихся при повреждении сосудов, преобразуется в тромбин (рис. 8). Последний, в свою очередь, стимулирует образование фибрина из фибриногена. Фибрин – высокомолекулярное соединение белковой природы, имеющее гелеобразную четвертичную структуру, которое «заклеивает» поврежденный участок сосуда, восстанавливая его целостность.

Система свертывания крови сбалансирована системой фибринолиза, призванной поддерживать кровь в жидком состоянии. Главный агент этой системы – протеолитический фермент *фибринолизин (плазмин)*, который обладает способностью расщеплять нити фибри-

на до мелких фрагментов – фибринопептидов (рис. 8). Фибринолизин образуется в плазме крови из профибринолизина (плазминогена) в результате действия на последний плазменных и тканевых активаторов фибринолиза.

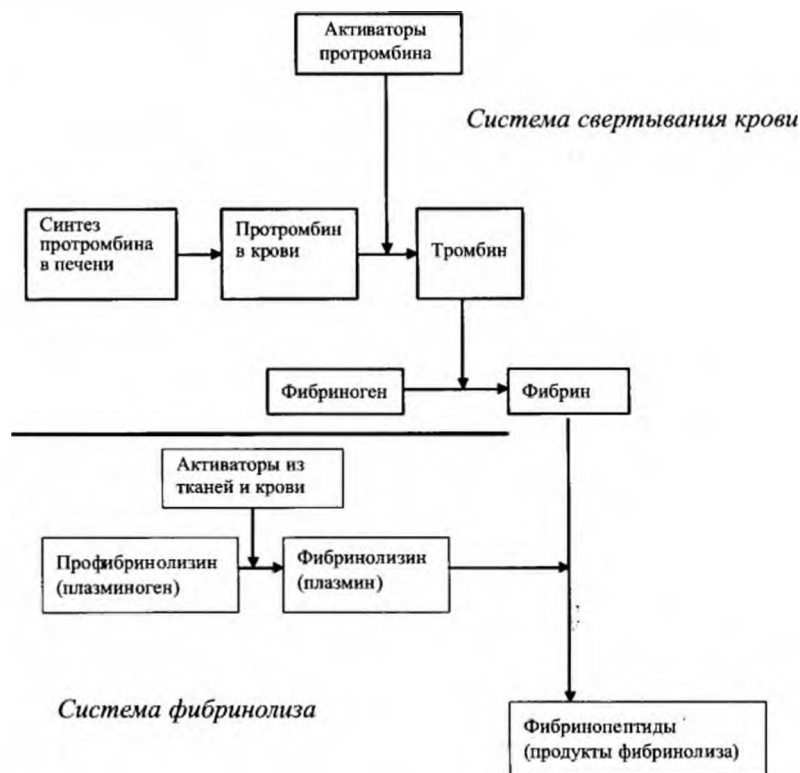


Рис. 8. Система свертывания крови и фибринолиза

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЬ

Лекарственные средства, восполняющие объем крови

При больших кровопотерях (сложные операции), ожогах, отравлениях, травмах, ряде инфекционных заболеваний (холера), шоке возникает необходимость переливания крови. Однако оно не всегда возможно и доступно. В этом случае прибегают к применению средств,

восполняющих объем крови. Данную группу препаратов можно классифицировать следующим образом:

Гемодинамические (волемические, противошоковые) растворы предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения для разведения крови во время операций:

- на основе среднемолекулярного декстрана – **полиглюкин, рондекс.**
- на основе низкомолекулярного декстрана – **реополиглюкин, реомакродекс.**
- на основе желатина – **желатиноль, плазможель, геможель.**

Дезинтоксикационные растворы способствуют выведению токсинов при интоксикации различной этиологии:

- на основе низкомолекулярного поливинилпирролидона – **гемодез, неогемодез, энтеродез.**
- на основе низкомолекулярного поливинилового спирта – **полидес.**

Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-щелочного состояния осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванном диареей, отеках мозга:

- электролитные растворы – **натрия хлорида (0,9%, 3%, 5%, 10%), Рингера, Рингера-Локка, дисоль, трисоль, ацесоль, лактасоль, ионостерил.**
- **растворы натрия гидрокарбоната (1,4%, 3%, 4%, 7%, 8,4%).**
- энтеральные препараты – **ригедрол.**

Препараты для парентерального питания служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ органам и тканям:

- белковые гидролизаты – **гидролизин, аминопептид, амиген, аминон.**
- смесь аминокислот – **альвезин, альвезин Нео, аминифузин.**
- источники энергетического обеспечения – **раствор глюкозы (5%, 20%, 40%), глюкостерил.**
- липидные эмульсии – **интралипид, липофундин, эмульсан, липомайз.**

Переносчики кислорода, восстанавливающие дыхательную функцию крови – **растворы гемоглобина.**

Комплексные (полифункциональные) растворы – **реоглюман, полифер.**

Лекарственные средства, влияющие на кроветворение

1. Средства, влияющие на эритропоэз

1.1. Средства, стимулирующие эритропоэз

1.1.1. Препараты эритропоэтина

- Эпоэтин альфа;
- Эпоэтин бета;
- Эпоэтин омега

1.1.2. Средства, применяемые при гипохромных (железодефицитных) анемиях

а) Препараты железа для перорального применения

- Железа закисного сульфат;
- Железа закисного лактат;
- Ферроплекс;
- Железа дихлординикотинамид;
- Конферон;
- Тардиферон;
- Ферро-градумет;
- Мальтофер;
- Фенюльс комплекс;
- Ферри

б) Препараты железа для парентерального применения

- Декстран железа;
- Феррум-лек;
- Фербитол;
- Ферковен

в) Препараты кобальта

- Коамид

1.1.3. Средства, применяемые при гиперхромных анемиях

- Цианокобаламин;
- Кислота фолиевая

2. Средства, влияющие на лейкопоэз

2.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз

2.1.1. Препараты колониестимулирующих факторов

- Лейкомакс;
- Нейпоген;
- Граноцит;
- Лейкин.

2.1.2. Аналоги нуклеозидов

- Натрия нуклеинат;

- Пентоксил;
- Полидан;
- Метилурацил;
- Лейкоген;
- Батилол.

Фармакологическая характеристика лекарственных средств, влияющих на кроветворение

Средства, влияющие на эритропоэз

Арсенал противоанемических средств включает **препараты эритропоэтина: эпоэтин альфа (эпрекс), эпоэтин бета, эпоэтин омега (эпомакс)**. Эритропоэтин – эндогенный фактор роста, регулирующий эритропоэз. По химической структуре – гликопротеин. В организме эритропоэтин в основном образуется в перитубулярных интерстициальных клетках почек (90%) и в печени (10%). Стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроцитов по принципу отрицательной обратной связи. Указанные препараты получены методом генной инженерии. Применяют при анемиях, вызванных хронической почечной недостаточностью, ревматоидным артритом, злокачественными опухолями, СПИДом, а также при анемиях у недоношенных детей. Эффект от применения развивается через 1-2 недели, нормализация кроветворения – через 8-12 недель.

Из **стимуляторов эритропоэза, применяемых при гипохромных анемиях**, важную роль играют **препараты железа**.

Основой развития гипохромных анемий является недостаточная продукция гемоглобина эритроблантами костного мозга в связи с дефицитом железа или с нарушением его метаболизма.

Применяют препараты железа при железодефицитных гипохромных анемиях (при хронических кровотечениях, при нарушениях всасывания железа, при беременности). Терапевтический эффект основан на двух механизмах:

1) Ликвидируют дефицит железа, вследствие чего увеличивается образование гемоглобина в костном мозге и активируется синтез эритроцитов;

2) По принципу отрицательной обратной связи усиливается образование эритроцитов в костном мозге.

Применяют пероральные препараты железа:

- Неорганические (*железа закисного сульфат* (содержит двухвалентное железо));
- Органические (*железа закисного лактат* (препарат двухвалентного железа)).

Принимают данные лекарственные средства в капсулах или драже, чтобы избежать контакта железа с полостью рта. Это обусловлено тем, что при взаимодействии железа с сероводородом, который образуется при кариесе зубов и других заболеваниях полости рта, выделяется сульфид железа, который окрашивает зубы в черный цвет. Кроме того, препараты железа могут приводить к развитию запоров. Объясняется это связыванием с сероводородом кишечника, который является физиологическим стимулятором его моторики.

Используются также комбинированные препараты железа *ферроплекс* (содержит железа закисного сульфат и кислоту аскорбиновую), *железа дихлординикотинамид (ферамид)* (комплексное соединение двухвалентное железа с никотинамидом), а также *конферон*, *тардиферон* (препараты, содержащие Fe^{2+}).

Создан препарат пролонгированного действия *ферро-граду-мет* (таблетки, покрытые оболочкой и содержащие железа закисного сульфат в полимерной губкообразной массе – градументе, которая обеспечивает постепенное всасывание железа).

Эффективностью при лечении железодефицитных анемий обладают препараты в виде полимальтозного комплекса гидроксида трехвалентного железа. К ним относятся *мальтофер*, *фенюльс комплекс*, *ферри*. У этих препаратов снаружи многоядерные центры гидроксида железа окружаются многими нековалентно связанными молекулами полимальтозы, образуя комплекс с высокой молекулярной массой, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника затруднена. Данный макромолекулярный комплекс стабилен, не выделяет железа в виде свободных ионов, сходен по структуре с естественным соединением железа и ферритина. Благодаря такому сходству, ионы трехвалентного железа из кишечника поступают в кровь только путем активного всасывания, что объясняет невозможность передозировки в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Железо, входящее в состав данных препаратов, не обладает проокислительными свойствами (которые присущи простым солям двухвалентного железа), что приводит к снижению окисления ЛПНП и ЛПОНП.

В случае нарушения всасывания железа из пищеварительного тракта используют препараты трехвалентного железа для парентерального введения – **декстран железа, феррум-лек, фербитол, ферковен** (также в его состав входит кобальт).

При передозировке препаратами железа используется **дефероксамин**.

При гипохромных анемиях применяют также **препараты кобальта**. Одним из них является **коамид** (представляет собой комплексное соединение кобальта с амидом никотиновой кислоты). Кобальт стимулирует эритропоэз и способствует усвоению железа для образования гемоглобина.

При гиперхромных анемиях применяют **цианокобаламин и кислоту фолиевую**.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) назначают при злокачественной (пернициозной) анемии.

При дефиците цианокобаламина эритропоэз протекает по мегалобластическому типу: эритробласт превращается в гиперхромный мегалобласт, а затем в мегалоцит.

Возникновение пернициозной анемии связано с нарушением всасывания цианокобаламина, так как у таких больных отсутствует внутренний фактор Касла (гликопротеин). В обычных условиях он вырабатывается слизистой оболочкой желудка и обеспечивает всасывание цианокобаламина в тонком кишечнике.

Витамин В₁₂ в организме превращается в кобамамид и способствует восстановлению фолиевой кислоты, которая необходима для синтеза нуклеиновых оснований, а также поддерживает активность редуктаз, что предупреждает гемолиз эритроцитов.

Цианокобаламин для лечения злокачественного малокровия применяется только инъекционно (в связи с дефицитом внутреннего фактора Касла). Назначают подкожно, внутримышечно и внутривенно в дозе 0,0001 – 0,0005.

Кроме того, цианокобаламин может применяться перорально для лечения хронического гепатита, цирроза печени, печеночной недостаточности, а также полиневрита, невралгии, травм периферических нервов, детского церебрального паралича, болезни Дауна. Данная область применения объясняется тем, что кобамамид (коэнзимная форма витамина В₁₂) участвует в переносе метильных групп, необходимых для образования дезоксирибозы и ДНК, креатина, метионина, а также играет роль в синтезе холина, миелина, снижает концентрацию холестерина в крови.

Кислоту фолиевую (витамин В₉) назначают при макроцитарной анемии.

При дефиците фолиевой кислоты эритробласт переходит в гиперхромный макронормобласт, а далее в макроцит.

В организме фолиевая кислота превращается в фолиниевую, которая стимулирует образование пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нормальных эритроцитов.

Средства, влияющие на лейкопоз

Средства, стимулирующие лейкопоз, используют при лейкопении и агранулоцитозе.

С этой целью применяют **колониестимулирующие факторы: лейкомакс (молграмостим), нейпоген (филграстим), граноцит (ленограстим), лейкоин (сарграмостим)**. Данные препараты являются генно-инженерными аналогами факторов роста, регулирующих лейкопоз. Стимулируют пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. Применяются при лейкопениях, вызванных различными инфекциями, трансплантацией костного мозга, химиотерапией и лучевой терапией опухолей, СПИДом.

При лейкопениях применяют также **аналоги нуклеозидов – натрия нуклеинат, пентоксил, полидан, метилурацил, лейкоген, батилол**.

Механизм действия: попадая в организм, данные препараты создают в крови высокую концентрацию нуклеотидов, и возникает картина массивного распада лейкоцитов, так как в норме нуклеотиды содержатся в ядре клетки и могут появиться в свободном виде только при их разрушении (цитоллизе). При этом срабатывает принцип отрицательной обратной связи, вследствие чего активируется образование новых лейкоцитов (см. рис. 8).

Кроме того, метилурацил применяется наружно в виде 10% мази. При этом нормализуется нуклеиновый обмен, ускоряются процессы клеточной регенерации кожи, рост и грануляционное созревание, эпителизация, улучшается трофика тканей. Наблюдается противовоспалительное действие, которое связано со способностью подавлять активность протелитических ферментов. Отмечается фотопротекторный эффект. Также имеется иммуностимулирующее действие (стимулируются клеточные и гуморальные факторы иммунитета). Метилурациловая мазь используется для лечения вялозаживающих ран, ожогов, дерматитов и фотодерматозов, пролежней.



Рис. 8. Механизм действия стимуляторов лейкопоэза

Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание и фибринолиз

1. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбозов

1.1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (деагреганты)

1.1.1. Средства, снижающие синтез тромбоксана

- а) Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – кислота ацетилсалициловая;
- б) Селективные ингибиторы тромбоксансинтетазы – дазоксiben;
- в) Блокаторы тромбоксановых рецепторов – ридогрел.

1.1.2. Стимуляторы простагланциновых рецепторов

- элопростенол.

1.1.3. Антагонисты АДФ-рецепторов

- тиклопидин;
- клопидогрел.

1.1.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы

- дипиридамол;
- ксантины (пентоксифиллин).

1.1.5. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов:

- абциксимаб;
- эптифибатид;
- тирофибан.

1.2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты);

1.2.1. Антикоагулянты прямого действия (влияющие на факторы свертывания)

- гепарин;
- нандропарин кальция (фраксипарин);

- эноксапарин;
- далтепарин;
- ревиварин;
- натрия гидроцитрат.

1.2.2. Антикоагулянты непрямого действия (средства, угнетающие синтез факторов свертывания крови в печени)

Производные 4-оксикумарина:

- этилбискумацетат (неодикумарин);
- аценокумарол (синкумар);
- варфарин.

Производное индандиона – фениндион (фенилин).

1.3. Фибринолитические (тромболитические) средства

1.3.1. Прямое действия – фибринолизин (плазмин);

1.3.2. Непрямого действия:

- стрептокиназа;
- стрептодеказа (препарат стрептокиназы пролонгированного действия);
- урокиназа;
- алтеплаза.

2. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики)

2.1. Средства, повышающие агрегацию и адгезию тромбоцитов;

- карбазохром (адроксон);
- серотонин;
- этамзилат.

2.2. Средства, повышающие свертывание крови (коагулянты);

2.2.1. Аналоги витамина К:

- фитоменадион;
- менадиона натрия бисульфит (викасол).

2.2.2. Препараты факторов свертывания:

- антигемофильный фактор VIII;
- криопреципитат;
- фактор IX-комплекс;
- фибриноген;
- тромбин (местно).

2.3. Антифибринолитические средства

- кислота аминакапроновая;
- кислота аминотимилбензойная;
- кислота транексамовая;
- апротинин.

Фармакологическая характеристика лекарственных средств, влияющих на агрегацию тромбоцитов, свертывание и фибринолиз

Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбозов

Данная группа препаратов используется при лечении тромбофлебитов, для профилактики тромбоэмболии, в комплексной терапии инфаркта миокарда, при нарушении микроциркуляции.

Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (дезагреганты), действуют по следующим принципам:

Механизм действия ингибиторов ЦОГ: блокада циклооксигеназы приводит к нарушению синтеза циклических эндопероксидов и их метаболитов – тромбоксана ($TX A_2$) и простагличина ($PG I_2$).

Однако ЦОГ тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез тромбоксана подавляется в большей степени, чем простагличина. Это различие эффекта особенно четко проявляется при использовании препарата в небольших дозах. Применяют кислоту ацетилсалициловую внутрь в дозе 0,05–0,1. Выпускаются специальные таблетки по 50 и 100 мг кислоты ацетилсалициловой (аспирин-кардио). В результате преобладает антиагрегантный эффект, который может сохраняться несколько дней. Такая длительность объясняется необратимостью ингибирующего действия кислоты ацетилсалициловой на ЦОГ тромбоцитов. Заново ЦОГ тромбоциты не синтезируют. Она восполняется в процессе образования новых клеток (продолжительность “жизни” тромбоцитов измеряется 7–10 днями). Вместе с тем, ЦОГ стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов. Поэтому длительность снижения содержания тромбоксана больше, чем простагличина.

Механизм действия ингибиторов тромбоксансинтетазы: угнетение активности данного фермента избирательно снижает синтез тромбоксана. Однако дазоксiben оказался малоэффективным. Связано это, очевидно, с накоплением на фоне его действия проагрегирующих веществ, образующихся в циклооксигеназном пути превращения арахидоновой кислоты, которые стимулируют тромбоксановые рецепторы. В практической медицине дазоксiben применяют в сочетании с другими дезагрегантами.

Механизм действия блокаторов тромбоксановых рецепторов: блокада данных рецепторов препятствует их стимуляции тромбоксана-

ном, вследствие чего происходит снижение агрегации тромбоцитов (см. ранее). Кроме того, данный препарат обладает способностью ингибировать тромбоксансинтазу.

Применяемый в медицинской практике стимулятор простаглинных рецепторов **эпопростенол** действует кратковременно, вводится инфузионно, применяется при проведении гемодиализа.

Механизм действия антагонистов АДФ-рецепторов: селективно ингибируют связывание АДФ с рецепторами на мембране тромбоцитов, что приводит к снижению содержания ионов кальция в тромбоцитах, а, следовательно, не изменяется конформация специфических гликопротеинов IIb/IIIa и нарушается их связывание с фибрином. В результате чего происходит снижение агрегации тромбоцитов (рис. 9).

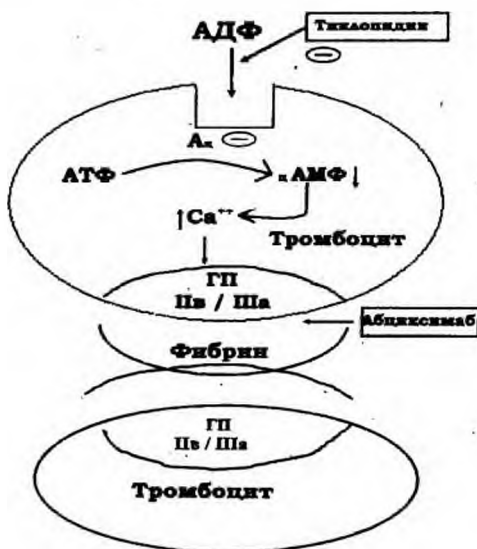


Рис. 9. Принцип действия блокаторов гликопротеиновых и АДФ-рецепторов

Механизм действия ингибиторов фосфолиэстеразы (ФДЭ): данные препараты значительно повышают содержание в тромбоцитах цАМФ, уменьшая тем самым концентрацию кальция. Кроме того, **дипиридамол** потенцирует действие аденозина, который тормозит агрегацию тромбоцитов и обладает сосудорасширяющим действием. Данный эффект связан с тем, что дипиридамол угнетает обратный нейрональный

захват аденозина тромбоцитами и эндотелиальными клетками, а также угнетает активность аденозиндезаминазы. Кроме того, дипиридамо́л потенцирует действие простаглицлина (см. рис. 10).



Рис. 10. Механизм антиагрегантного действия дипиридамо́ла

Механизм действия антагонистов гликопротеиновых рецепторов: блокада соответствующих рецепторов мембран тромбоцитов препятствует их связыванию с фибрином (см. рис. 9).

Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты) обладают следующими характеристиками.

Гепарин – естественное противосвертывающее вещество, образующееся в организме тучными клетками. Особенно большие количества гепарина содержатся в печени и легких. Химически является мукополисахаридом. Содержит в своей молекуле остатки серной кислоты, в связи с чем обладает выраженной кислотностью. В растворе несет на себе сильный отрицательный заряд, который способствует взаимодействию гепарина с белками, участвующими в свертывании крови. Гепарин расценивается как кофактор антитромбина III. В плазме крови он активизирует его, ускоряя противосвертывающее действие. При этом нейтрализуется ряд факторов, активирующих свертывание крови (XIIa, калликреин, XIa, Ха, XIIa). Нарушается переход протромбина в тромбин. Кроме того, ингибирует тромбин (IIa).

Он активен не только в условиях целого организма, но и *in vitro*. Гепарин эффективен только при парентеральном введении. Действие

наступает быстро и продолжается 2-6 часов. Дозируют гепарин в ЕД (1 мг = 130 ЕД). Назначают гепарин по 5000 – 20000 ЕД.

Создана группа низкомолекулярных гепаринов – **нандропарин кальций (фраксипарин), эноксапарин, далтепарин, ревинпарин**. Они обладают выраженной антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Снижение свертываемости крови под влиянием низкомолекулярных гепаринов связано с тем, что они усиливают угнетающее действие антитромбина III на фактор Ха, который необходим для перехода протромбина в тромбин. В отличие от гепарина его низкомолекулярные аналоги не оказывают ингибирующего влияния на тромбин.

Данные препараты мало связываются с белками плазмы, их биодоступность выше, чем у гепарина (применяются 1 раз в сутки). Вводятся из организма медленно. Действуют более продолжительно, чем гепарин.

Антагонистом гепарина является **протамина сульфат**. Он имеет основные свойства и несет на себе положительный заряд. Взаимодействуя с гепарином, инактивирует его, приводя к образованию нерастворимого комплекса. Вводят протамина сульфат внутривенно. 1 мг его нейтрализует 100 ЕД гепарина. Протамина сульфат является антагонистом и для низкомолекулярных гепаринов.

К антикоагулянтам прямого действия может быть отнесен и **натрия гидроцитрат**. Механизм его противосвертывающего действия заключается в связывании ионов кальция (образуется кальция цитрат), необходимых для превращения протромбина в тромбин. Применяется только в условиях *in vitro*. Используется для стабилизации крови при ее консервации.

Антикоагулянты непрямого действия, как это часто бывает в науке, были открыты благодаря цепи случайностей, не имеющих прямого отношения к медицине. В начале XX века в Северной Америке было отмечено новое заболевание крупного рогатого скота, которое проявлялось серьезными кровотечениями, развивающимися иногда даже спонтанно. У больных коров обнаруживались низкие уровни протромбина. Позже была установлена связь между кровотечениями и использованием в качестве корма клевера, пораженного плесенью. Было выделено действующее вещество – дикумарол, вызывавший так называемую «болезнь сладкого клевера» у коров. В 1940 году дикумарол был синтезирован, а в 1941 году впервые было проведено его изучение на человеке. Впоследствии в 1948 году был синтезирован более мощный антикоагулянт варфарин, который вначале был заре-

гистрирован как яд для грызунов в США в 1948 году и сразу же стал популярным. После события в 1951 году, когда призвыник армии США безуспешно пытался покончить жизнь самоубийством, приняв несколько доз варфарина в составе яда для грызунов и полностью выздоровел в госпитале, где ему вводили витамин К (уже тогда известный как специфический антидот), были начаты исследования по применению варфарина в качестве терапевтического антикоагулянта. Было обнаружено, что он превосходит по эффективности дикумарол, а в 1954 году был одобрен для медицинского использования у людей. Одним из первых известных лиц, получавших варфарин, был президент США Дуайт Эйзенхауэр, которому был назначен варфарин после сердечного приступа в 1955 году. С тех пор началось широкое использование производных дикумарола в качестве антикоагулянтов непрямого действия.

Точный механизм действия не прямых антикоагулянтов был установлен лишь в 1978 году. Оказалось, что эти препараты ингибируют редуктазу эпоксида витамина К, что нарушает восстановление витамина К в активную форму, вследствие чего угнетается синтез факторов свертывания II, VII, IX, X, что приводит к ослаблению коагуляции (см. рис.11).



Рис. 11. Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия

В отличие от гепарина антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целого организма; *in vitro* они не действуют. Большим преимуществом данной группы веществ является их активность при энтеральном применении. Все препараты характеризуются значительным латентным периодом и постепенным нарастанием эффекта. Так, максимальное снижение свертывания крови при их назначении развивается через 1–2 дня, общая продолжитель-

ность действия – до 2–4 дней. Фармакокинетика антикоагулянтов непрямого действия представлена в таблице 1.

Таблица 1

Фармакокинетика антикоагулянтов непрямого действия

Препарат	Период полувыведения, (час.)	Начало действия, (час.)	Продолжительность действия после отмены, (час.)
<i>Производные 4-оксикумарина</i>			
Этилбискумацетат	2	12–24	24–48
Аценокумарол	9	24–48	48–72
Варфарин	42	12–72	36–72
<i>Производные индандиона</i>			
Фениндион	10	8–10	24–72

Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является **витамин К**, который рекомендован при передозировке данной группы препаратов.

Если нужно быстро уменьшить свертываемость крови – вводят гепарин. Для более длительного лечения целесообразно назначить антикоагулянты непрямого действия. Нередко сначала вводят гепарин и одновременно дают препараты типа этилбискумацетата. Учитывая, что у антикоагулянтов непрямого действия имеется латентный период, первые 2–4 дня продолжают вводить гепарин. Затем его инъекции прекращают, и дальнейшее лечение проводят только с помощью антикоагулянтов непрямого действия.

Большой практический интерес представляют **фибринолитические средства**, способные растворять уже образовавшиеся тромбы. Принцип их действия заключается в том, что они активируют физиологическую систему фибринолиза. Применяются обычно для растворения тромбов в коронарных сосудах при инфаркте миокарда, при эмболии легочной артерии, при тромбозе глубоких вен, остро возникших тромбах в артериях разной локализации. Данные препараты эффективны при свежих тромбах (примерно до 3 суток). Чем раньше начинается лечение, тем благоприятнее результат. Дозируют в ЕД, вводят обычно внутривенно или внутривенно капельно. Механизм действия: стимулируют переход профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) как в тромбе, так и в плазме крови. Фибринолизин, являясь протеолитическим ферментом, растворяет фибрин. В результате превращения циркулирующего в крови профибриноли-

зина в фибринолизин, может возникать системный фибринолиз, который обусловлен тем, что фибринолизин является неизбирательно действующей протеазой, способной метаболизировать многие белковые соединения, находящиеся в плазме крови. Это приводит к снижению в плазме фибриногена, ряда факторов свертывания крови (V, VII). Системный фибринолиз является причиной кровотечений при применении фибринолитиков.

Принципиально новым классом фибринолитиков является препарат *алтеплаза*. Особенность его заключается в том, что действие направлено преимущественно на профибринолизин, связанный с фибрином тромба и поэтому образование фибринолизина и его действие в основном ограничивается тромбом. При этом системную активацию профибринолизина препарат вызывает в меньшей степени, чем другие фибринолитики.

Средства, способствующие остановке кровотечений

Средства, повышающие агрегацию и адгезию тромбоцитов, действуют сходно с естественными метаболитами-стимуляторами агрегации.

Средства, повышающие свертывание крови (коагулянты), применяются для остановки кровотечений. Используются препараты факторов свертывания крови – *антигемофильный фактор, криопреципитат, фактор IX-комплекс, фибриноген, тромбин* (местно).

Также назначаются препараты витамина К – *менадиона натрия бисульфит (викасол)* (аналог витамина K_3), *фитоменадион* (аналог витамина K_1), которые необходимы для синтеза в печени протромбина, VII, IX, X факторов свертывания крови. Назначают их при гипотромбинемии.

Антифибринолитические средства применяются, когда при определенных состояниях активность системы фибринолиза повышается в значительной степени и может быть причиной кровотечений. Это отмечается иногда после травм, хирургических вмешательств, при циррозе печени, маточных кровотечениях, передозировке фибринолитических средств.

Механизм действия: угнетают превращение профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) за счет угнетения акти-

ватора этого процесса, а также могут оказывать прямое угнетающее влияние на фибринолизин.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Средства, стимулирующие эритропоэз</i>		
Эпоэтин альфа (Epoetin alfa) (Эпрекс)	В/в, п/к 30-100 ЕД/кг массы тела 3 раза в неделю	Раствор для инъекций в шприцах по 1000, 2000, 3000, 4000 и 10000 ЕД; раствор для инъекций во флаконах по 1 мл (2000, 4000 и 10000 ЕД)
Железа закисного сульфат (Ferri sulfas)	Внутрь 0,3-0,5	Капсулы по 0,5
Железа закисного лактат (Ferri lactase)	Внутрь 1,0	Порошок
Ферковен (Fercovenum)	В/в 2-5 мл	Ампулы по 5 мл
Коамид (Coamidum)	Внутрь 0,1; п/к 0,01	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Цианокобаламин (Cyanocobalaminum)	П/к, в/м и в/в 0,0001-0,0005	Ампулы по 1 мл 0,003%, 0,01%, 0,02% и 0,05% растворов
Кислота фолиевая (Acidum folicum)	Внутрь 0,00015-0,005	Таблетки по 0,01
<i>Средства, стимулирующие лейкопоэз</i>		
Молграмостим (Molgramostimum) (Лейкомакс)	В/в кап 10 мкг/кг	Порошок во флаконах по 50, 150, 300, 400, 500, 700 и 1500 мкг
Филграстим (Filgrastimum) (Нейпоген)	В/в, п/к по 5 мкг/кг массы тела	Флаконы по 0,3 и 0,48 мг
Натрия нуклеинат (Natrii nucleinas)	Внутрь 0,25-1,0; в/м 0,1-0,5 (в виде 2% и 5% растворов)	Порошок

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Пентоксил (Pentoxylum)	Внутрь 0,2-0,3	Порошок; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2
<i>Антиагрегантные средства</i>		
Кислота ацетилсалициловая (Acidum acetylsalicylicum)	Внутрь 0,05-0,1	Таблетки по 0,1, 0,25 и 0,5
Тиклопидин (Ticlopidinum) (Тиклид)	Внутрь 0,25	Таблетки по 0,25
Клопидогрел (Clopidogrelum) (Плавикс)	Внутрь 0,075	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,075
Дипиридамол (Dipyridamolum) (Курантил)	Внутрь 0,025-0,1	Таблетки, покрытые оболочкой, и драже по 0,025, 0,05 и 0,075
<i>Антикоагулянты</i>		
Гепарин (Heparinum)	В/в 5000-20000 ЕД	Флаконы по 5 мл (1 мл-5000, 10000 и 20000ЕД)
Эноксапарин (Enoxaparinum)	П/к 0,02	Ампулы по 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 и 1 мл 10% раствора
Этилбискумацетат (Ethylbiscoumacetatum) (Неодикумарин)	Внутрь 0,05-0,1	Таблетки по 0,05 и 0,1
Аценокумарол (Acenocoumarolum) (Синкумар)	Внутрь 0,001-0,006	Таблетки по 0,002 и 0,004
<i>Фибринолитические средства</i>		
Стрептокиназа (Streptokinasum)	В/в кап 250000-500000 ЕД	Ампулы по 250000 и 500000 ЕД (растворяют перед применением)
<i>Средства, способствующие свертыванию крови</i>		

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Тромбин (Thrombinum)	Местно	Ампулы и флаконы, содержащие 125 ЕД препарата (растворяют перед применением)
<i>Антифибринолитические средства</i>		
Кислота аминапроновая (Acidum aminocaproicum)	Внутрь 2,0-3,0; в/в кап 5,0	Порошок; флаконы по 100 мл 5% раствора

Лекция № 17

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Адекватное функционирование дыхательной системы очень важно для жизнедеятельности человеческого организма. С помощью этой системы ткани и органы получают столь необходимый для метаболических процессов кислород. К сожалению, во многих ситуациях могут возникнуть нарушения дыхания, которые нуждаются в медикаментозной терапии. Для понимания фармакологических механизмов действия лекарственных средств необходимо коротко остановиться на строении и функции дыхательной системы.

Дыхание – это совокупность процессов, благодаря которым организм потребляет кислород из окружающей среды и выделяет углекислый газ.

Этапы дыхания:

1. Внешнее дыхание (вентиляция легких) – обмен газов между атмосферным воздухом и альвеолярным, легочная вентиляция.
2. Диффузия газов в легких – обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью в капиллярах легких.
3. Транспорт газов кровью – этот этап осуществляется за счет деятельности сердечно-сосудистой системы, в результате чего кислород доставляется к тканям, а углекислый газ – к легким.
4. Диффузия газов в тканях – обмен газов между кровью и тканями.
5. Тканевое дыхание – окислительно-восстановительные реакции, протекающие с потреблением кислорода и выделением углекислого газа.

В обеспечении вентиляции легких участвуют три анатомо-физиологических образования:

- 1) Дыхательные пути, обладают небольшой растяжимостью и сжимаемостью, формируют поток воздуха;
- 2) Легочная ткань, обладает высокой растяжимостью и эластичностью – способность принимать исходное положение после прекращения деформирующей (растягивающей) силы;
- 3) Грудная клетка, пассивная костно-хрящевая основа, ригидная к внешним воздействиям, объединенная в целое связками и дыхательными мышцами, снизу – подвижная диафрагма.

Выделяют два вида дыхательных движений: спокойный вдох и выдох и форсированный вдох и выдох.

В развитии спокойного вдоха играют роль: сокращение диафрагмы и сокращение наружных косых межреберных и межхрящевых мышц. Под влиянием нервного сигнала диафрагма /наиболее сильная мышца вдоха / сокращается, ее мышцы расположены радиально по отношению к сухожильному центру, поэтому купол диафрагмы уплощается на 1,5-2,0 см, при глубоком дыхании -на 10 см, растет давление в брюшной полости. Размер грудной клетки увеличивается в вертикальном размере. Под влиянием нервного сигнала сокращаются наружные косые межреберные и межхрящевые мышцы. У мышечного волокна место прикрепления его к нижележащему ребру дальше от позвоночника, чем место его прикрепления к вышележащему ребру, поэтому момент силы нижележащего ребра при сокращении этой мышцы всегда больше, чем таковой у вышележащего ребра. Это приводит к тому, что ребра как бы приподнимаются, а грудные хрящевые концы как бы слегка скручиваются. Так как при выдохе грудные концы ребер располагаются ниже, чем позвоночные /дуга под углом/, то сокращение наружных межреберных мышц приводит их в более горизонтальное положение, окружность грудной клетки увеличивается, грудина приподнимается и выходит вперед, межреберное расстояние увеличивается. Грудная клетка не только приподнимается, но и увеличивает свои саггитальный и фронтальный размеры. За счет сокращения диафрагмы, наружных косых межреберных и межхрящевых мышц увеличивается объем грудной клетки. Движение диафрагмы обуславливает примерно 70-80% вентиляции легких.

Спокойных выдох осуществляется пассивно, т.е. не происходит сокращения мышц, а грудная клетка спадается за счет сил, которые возникли при вдохе.

Патология дыхательной системы весьма многообразна. Опасной для жизни является остановка дыхания, возникающая, главным образом, в результате угнетения дыхательного центра (отравление алкоголем, угарным газом, снотворными препаратами, асфиксия новорожденных). В этой ситуации применяются **дыхательные аналептики**, т.е. лекарственные средства, усиливающие дыхание.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ

1. Средства центрального действия:

- бемеград;

- кофеин;
- этимизол.

Механизм действия: прямая стимуляция дыхательного центра → поток нервных импульсов по эфферентной (нисходящей) части рефлекторной дуги к дыхательным мышцам → усиление сократительной активности дыхательных мышц: диафрагма, межреберные и брюшные мышцы.

2. Средства рефлекторного действия:

- лобелин;
- цититон.

Механизм действия: являясь N-холиномиметиками, эти препараты стимулируют N-холинорецепторы каротидного синуса → усиление импульсации по афферентной (восходящей) части рефлекторной дуги → возбуждение дыхательного центра → поток нервных импульсов по эфферентной (нисходящей) части рефлекторной дуги к дыхательным мышцам → усиление сократительной активности дыхательных мышц → увеличение объема грудной клетки, растяжение бронхов → давление в бронхах становится ниже атмосферного, что приводит к поступлению воздуха в бронхи (рис. 1).

Применяются редко из-за низкой эффективности (в основном при утоплении и асфиксии новорожденных).



Усиление сократительной активности
дыхательных мышц

Рис. 1. Механизмы действия дыхательных analeptиков

3. Средства смешанного типа действия – никетамид (кордиамин).

Механизм действия данного препарата включает прямое и рефлекторное влияние на дыхательный центр.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ И ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Многие заболевания дыхательной системы сопровождаются таким симптомом как *кашель*. Кашель представляет собой рефлекторный акт, направленный на удаление чужеродных агентов, обладающих раздражающим действием в отношении слизистых оболочек дыхательных путей. С рецепторов гортани, трахеи и глотки раздражающие импульсы поступают в центр кашля, находящийся в продолговатом мозге, вызывая его возбуждение. В результате возникает эфферентный поток импульсов, идущий к мускулатуре дыхательных путей, обуславливающий их специфические сократительные движения.

Кашель бывает двух видов: *продуктивный и непродуктивный*. Продуктивный кашель сопровождается отделением мокроты, удалением микроорганизмов и других чужеродных агентов. Такой кашель подавлять не следует. Непродуктивный («сухой») кашель не сопровождается отделением мокроты. Его следует подавлять или хотя бы попытаться перевести в продуктивный кашель. С этой целью применяются соответственно *противокашлевые и отхаркивающие средства*.

Классификация противокашлевых средств

1. **Препараты центрального действия:**
 - 1.1. *Наркотические средства;*
 - 1.2. *Ненаркотические средства.*
2. **Препараты периферического действия:**
 - 2.1. *Преноксдиазин.*

Фармакологическая характеристика противокашлевых препаратов

1. **Средства центрального действия:**
 - 1.1. *Наркотические средства:*
 - кодеин;
 - этилморфин.

Механизм действия: стимуляция опиоидных рецепторов в ЦНС
→ угнетение центра кашля.

Обладают самым мощным противокашлевым действием, используются в наиболее тяжелых ситуациях (например, неукротимый кашель на фоне рака легких). Однако эти препараты имеют ряд существенных недостатков, самыми серьезными из которых являются лекарственная зависимость, угнетение дыхательного центра и сгущение мокроты. Поэтому их применение ограничено. Следует отметить, что эти препараты входят в состав различных комбинированных противокашлевых средств.

1.2. Ненаркотические средства:

- глауцин;
- окселадин;
- тусупрекс;
- бутамират.

Механизм действия: избирательно угнетают центр кашля.

Не вызывают пристрастия и эйфории, однако обладают менее выраженной активностью по сравнению с наркотическими средствами. Применяются гораздо чаще.

2. Средства периферического действия:

2.1. Преноксдиазин (либексин).

Механизм действия: обладая способностью вызывать местную анестезию, угнетает кашлевые рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей → угнетение афферентной импульсации к центру кашля.

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Отхаркивающие средства – это средства, усиливающие отделение мокроты. Мокрота – это бронхиальный секрет, на 95% состоящий из воды и на 2-3% из слизистых гликопротеидов. Гликопротеиды – это макромолекулы, состоящие из пептидных цепей, которые связаны между собой с помощью дисульфидных (-S-S-) мостиков. Простетической группой гликопротеидов являются кислые мукополисахариды. При некоторых воспалительных заболеваниях дыхательной системы наблюдается сгущение мокроты и затруднение ее выделения.

Фармакологическая характеристика отхаркивающих средств

1. Средства рефлекторного действия:

- трава термопсиса;
- рвотный корень;

- трава сенеги;
- корень истода.

Препараты этой группы применяются внутрь. Биологически активные вещества (БАВ) растений (в первую очередь – сапонины) стимулируют хеморецепторы в желудке, возникает поток импульсов по направлению к рвотному центру. Однако эти препараты, применяющиеся в подпороговых дозах, вызывают слабую активации рвотного центра, но при этом выраженно стимулируют находящиеся рядом центры блуждающего нерва. В результате активируются парасимпатические влияния на бронхи, что приводит к усилению их секреторной активности, а также к увеличению двигательной активности мерцательного эпителия, в результате чего облегчается выделение мокроты.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия применяются главным образом в виде настоев и отваров, из которых изготавливаются микстуры.

2. Средства прямого действия на бронхи:

- аммония хлорид;
- калия йодид;
- нашатырно-анисовые капли;
- препараты эвкалипта и чабреца.

Эти средства также применяются внутрь. Содержат летучие компоненты (эфирные масла, аммиак), которые после всасывания в кровь выделяются из организма через легкие при выдохе или секретируются железами бронхов (калия йодид). Проходя по дыхательным путям, вызывают их прямое раздражение, что приводит к отторжению мокроты.

3. Средства, разжижающие мокроту (муколитические средства):

3.1. Средства, сдвигающие рН слизистой бронхов в щелочную сторону:

- натрия гидрокарбонат;
- натрия бензоат;
- аммония хлорид и др.

3.2. Протеолитические ферменты:

- трипсин кристаллический;
- химотрипсин кристаллический;
- рибонуклеаза;
- дезоксирибонуклеаза.

3.3. Средства, разрушающие дисульфидные мостики простетических групп гликопротеидов мокроты:

- ацетилцистеин;
- карбоцистеин.

Средства, сдвигающие рН слизистой бронхов в щелочную сторону, являясь веществами щелочного характера, при прохождении с током крови через кровеносные сосуды, питающие бронхи, сдвигают там рН в щелочную сторону. В этих условиях разрушаются полимерные связи молекул гликопротеидов, разбивая молекулы на мелкие части, которые легко отделяются.

Добавим, что эти препараты для отхаркивающего действия следует применять ингаляционно, т.к. при энтеральном введении они будут взаимодействовать с соляной кислотой желудка, что, с одной стороны, нивелирует ожидаемый лечебный эффект, с другой стороны, нейтрализация кислотности желудка может обусловить последующее нарушение пищеварения.

Протеолитические ферменты, воздействуя прямо на мокроту, разрывают полимерные связи гликопротеидов. Данные средства применяются только ингаляционно и только в условиях стационара.

Средства, разрушающие дисульфидные мостики простетических групп гликопротеидов мокроты, содержат высокореактивные сульфгидрильные группы, за счет которых образуют связи с дисульфидными мостиками молекул мукополисахаридов, что приводит к разрушению полимерных молекул на мелкие легко отделяемые фрагменты.

Все указанные механизмы обуславливают уменьшение вязкости мокроты и облегчение ее отделения.

4. Мукорегуляторы:

- бромгексин;
- амброксол.

Мукорегуляторы действуют в лизосомах клеток бронхиальных желез, вызывая деполимеризацию мукополисахаридных миофибрилл, нарушая образование молекул гликопротеидов. В результате вязкость синтезируемой слизи уменьшается. Кроме того, стимулируют образование легочного сурфактанта, который, являясь поверхностно активным веществом, выстилает эпителий бронхов, облегчая скольжение мокроты.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Среди препаратов, применяемых при заболеваниях дыхательной системы, важная роль принадлежит **бронхолитическим средствам**. Эти средства используются для устранения обструктивного синдрома дыхательных путей, сопровождающего такие заболевания как обструктивный бронхит, астматический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких, муковисцидоз. Преходящая бронхиальная обструкция выявляется и при острой пневмонии, однако наиболее важное клиническое значение обструктивный синдром приобретает при бронхиальной астме.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой инфекционно-аллергическое воспалительное заболевание, в основе которого лежат изменения функционирования иммунной системы и основным проявлением которого является нарушение чувствительности и реактивности бронхов.

В общем виде патогенез бронхиальной астмы можно представить следующим образом. При первом попадании небактериального антигена (шерсть животных, пыльца растений и др.) в организм возникает сенсибилизация, т.е. выработка антител. Эти антитела попарно осаждаются на мембраны тучных клеток (рис. 2).

Тучная клетка

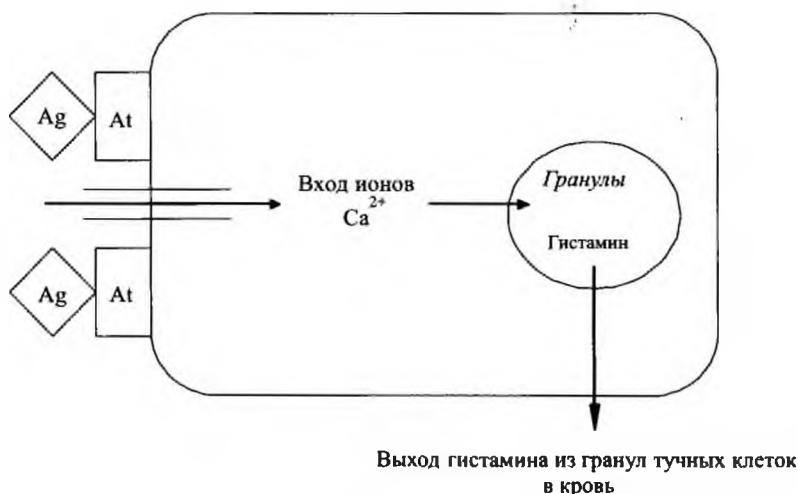


Рис. 2. Механизм дегрануляции тучных клеток (Ag – антиген; At – антитело)

При повторном попадании антигена происходит образование комплексов антиген-антитело. Эти комплексы повышают проницаемость мембраны тучных клеток для ионов кальция.

Кальций входит внутрь клетки, активирует протеинкиназы, которые расплавляют внутриклеточные гранулы, депонирующие провоспалительные биологически активные вещества, в первую очередь гистамин. Активируется экзоцитоз и гистамин выходит из клетки, стимулируя соответствующие H_1 -гистаминовые рецепторы, что обуславливает развитие бронхоспазма.

Поскольку основным проявлением БА является бронхоспазм, отметим значительную роль в его развитии ионов Ca^{2+} . Концентрация Ca^{2+} в клетках гладкой мускулатуры бронхов в значительной степени определяется внутриклеточным содержанием циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ. Причем цАМФ обуславливает уменьшение, а цГМФ – увеличение уровня Ca^{2+} в цитозоле. Накопление цАМФ обеспечивает симпатическая нервная система, которая в бронхах представлена β_2 -адренорецепторами. Увеличение количества цГМФ определяется активацией парасимпатической нервной системы, представленной в бронхах М-холинорецепторами.

Для купирования приступов и для длительного лечения бронхиальной астмы применяют бронхолитические средства.

Классификация бронхолитических средств

1. β -адреномиметики;
2. М-холиноблокаторы;
3. Ингибиторы фосфодиэстеразы;
4. Стабилизаторы мембран тучных клеток;
5. Кортикостероиды;
6. Блокаторы кальциевых каналов;
7. Средства с антилейкотриеновым действием.

Фармакологическая характеристика бронхолитических средств

1. β -адреномиметики:

- эпинефрин;
- изопреналин (изадрин);
- сальбутамол;
- фенотерол и др.

Механизм действия: стимуляция β_2 -адренорецепторов в миоцитах бронхов → активация аденилатциклазы → накопление цАМФ → активация Ca^{2+} -АТФазы → депонирование кальция в эндоплазматическом ретикулуме и снижение его концентрации внутри клетки → расслабление гладкой мускулатуры бронхов.

Средства данной группы в основном применяются для купирования приступов бронхообструкции.

Применяются главным образом в виде спрея для ингаляций.

Rp.: Sol. Isoprenalini 0,5% - 25 ml

*D.S. Для ингаляций на
вдохе*

$d = 0,0005$

n.n. - 0,1 мл

к.п. = 250

0,0005 - 0,1

$x = 100$ (пересчет
на процентную
концентрацию)

$x = 0,5\%$

0,1 мл * 250 = 25 мл.

К препаратам β -адреномиметиков относится также эфедрин. Для лечения бронхообструкции он применяется внутрь или инъекционно. Механизм действия заключается в том, что он стимулирует высвобождение эндогенного норадреналина из везикул адренергического синапса, а также блокирует ферменты метаболизма данного медиатора: катехол-о-метилтрансферазу (КОМТ) и моноаминооксидазу (МАО), что приводит к накоплению норадреналина в синаптической щели. Происходит стимуляция адренорецепторов бронхов, в результате чего возникает расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей.

2. М-холиноблокаторы:

- атропина сульфат;
- метацин;
- ипратропия бромид и др.

Механизм действия: блокада М-холинорецепторов в миоцитах бронхов → угнетение гуанилатциклазы → снижение количества цГМФ → уменьшение концентрации внутриклеточного кальция → расслабление бронхов.

Средства данной группы также в основном применяются для купирования приступов бронхообструкции.

Ипратропия бромид является четвертичным аммониевым соединением, специально созданным для лечения бронхообструкции. Вследствие этой важной особенности химического строения он не

проникает через слизистую бронхов в кровь и не оказывает системного действия. Применяется только ингаляционно. В комбинации с β_2 -адреномиметиком фенотеролом входит в состав препарата «Беродуал».

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- теofilлин;
- теобромин;
- эуфиллин (теofilлин + этилендиамин) – водорастворимая форма теofilлина.

Механизм действия: ингибирование ФДЭ в миоцитах бронхов → накопление цАМФ → активация Ca^{2+} -АТФазы → депонирование кальция в эндоплазматическом ретикулуме и снижение его концентрации внутри клетки → расслабление гладкой мускулатуры бронхов.

Средства данной группы, подобно β -адреномиметикам, применяются для купирования приступов бронхообструкции.

4. Стабилизаторы мембран тучных клеток:

- кромоглициевая кислота (кромолин-натрий);
- недокромил;
- кетотифен

Механизм действия: блокируют кальциевые каналы на мембране тучных клеток (см. рисунок 2) → угнетается вход кальция внутрь тучных клеток → нарушается их дегрануляция и выход гистамина.

Используются только для профилактики приступов. В условиях возникшего спазма бронхов неэффективны, т.к. в последнем случае гистамин уже вышел из тучных клеток и простимулировал соответствующие рецепторы.

Кромолин-натрий применяется в виде ингаляций, кетотифен – внутрь в виде таблеток.

5. Кортикостероиды:

- гидрокортизон;
- преднизолон;
- дексаметазон;
- триамцинолон;
- беклометазон.

Механизмы действия (более подробно см. в разделе «Противовоспалительные и антиаллергические средства»):

- подавляют иммунные реакции, угнетают синтез антител;
- препятствуют образованию комплекса антиген-антитело;

- блокируют фермент фосфолипазу A_2 , нарушая образование простагландинов (ПГ $F2\alpha$) и лейкотриенов, которые вызывают спазм бронхов;
- подавляют генную экспрессию провоспалительных факторов (гена ЦОГ₂ и интерлейкинов 1 и 6);
- обладают пермиссивным действием, т.е. повышают чувствительность β_2 -адренорецепторов.

Обладают самым мощным бронхолитическим действием, применяются для лечения тяжелых форм бронхиальной астмы. Эффективны как для профилактики, так и для купирования приступов.

6. Блокаторы кальциевых каналов:

- нифедипин;
- исрадипин и др.

Механизм действия: блокируют кальциевые каналы миоцитов гладкой мускулатуры бронхов → кальций не входит в клетку → расслабление бронхов.

Применяются для купирования приступов бронхообструкции.

7. Средства с антилейкотриеновым действием:

7.1. Ингибиторы липоксигеназы:

- zileuton.

7.2. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов:

- зафирлукаст;
- монтелукаст.

Лейкотриены – это биологически активные вещества, образующиеся в организме при метаболизме арахидоновой кислоты (рис. 3).

Являются одними из медиаторов воспаления, в том числе – в дыхательной системе. В бронхах присутствуют лейкотриеновые рецепторы, стимулируя которые данные биологические агенты, способствуют накоплению в миоцитах кальция и провоцируют бронхоспазм.

Механизм действия лекарственных средств: zileuton блокирует липоксигеназу, нарушая синтез лейкотриенов, тогда как зафирлукаст и монтелукаст блокируют лейкотриеновые рецепторы в бронхах, препятствуя действию на них лейкотриенов. В результате обоих видов действия происходит расслабление бронхов.

Применяются для профилактики приступов. Наиболее эффективны для лечения так называемой «аспириновой» астмы – заболевания, иногда возникающего при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (отсюда название заболевания). В условиях хронического подавления синтеза простагландинов метаболизм арахидоновой кислоты направлен исключи-

тельно по пути образования лейкотриенов (см. рисунок 3). Последние, синтезируясь в избытке, оказывают выраженное влияние на бронхи, вызывая их спазм.

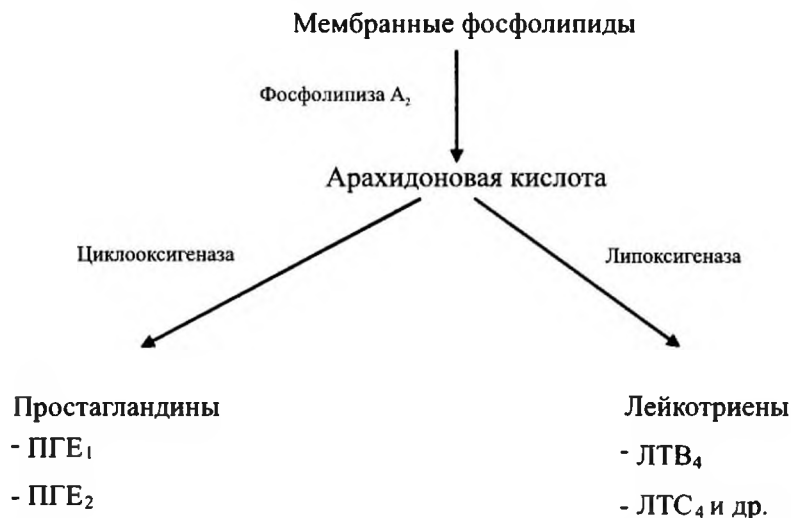


Рис. 3. Схема образования простагландинов и лейкотриенов

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

При отеке легких в основном используются препараты симптоматического действия:

- диуретики: маннитол, мочеви́на, фуросемид (вызывают дегидратацию);
- сердечные гликозиды: убаин (усиливают кровообращение, устраняют застой в малом кругу кровообращения);
- гипотензивные средства (улучшают гемодинамику);
- спирт этиловый (применяется ингаляционно в качестве пеногасителя).

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Бемеград (Bemegridum)	В/в 0,01-0,05	Ампулы по 10 мл 0,5% раствора
Этимизол (Aethimizolum)	Внутрь 0,1; в/м и в/в 0,03-0,06	Порошок; таблетки по 0,1; ампулы по 3 и 5 мл 1% и 1,5% растворов
Никетамид (Nikethamidum) (Кордиамин)	Внутрь 30-40 капель; п/к, в/м и в/в 1 мл	Флаконы по 15 мл (для приема внутрь); ампулы по 1 и 2 мл; шприц-тюбики по 1 мл
Кодеина фосфат (Codeini phosphas)	Внутрь 0,01	Порошок
Глауцина гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum)	Внутрь 0,05	Таблетки по 0,05
Преноксидиазин (Prenoxidiazinum) (Либексин)	Внутрь 0,1	Таблетки по 0,1
Настой травы термопсиса (Infusum herbae Thermopsisidis)	Внутрь 15 мл	Настой 1:300-1:200
Трипсин кристаллический (Trypsini crystallisatum)	Ингаляционно и в/м 0,005-0,01	Флаконы, содержащие по 0,005 и 0,01 препарата (растворяют перед применением)
Ацетилцистеин (Acetylcysteinum)	Ингаляционно 0,4-1,0; в/м 0,1-0,2	Ампулы по 5 и 10 мл 20% раствора для ингаляций; ампулы по 2 мл 10% раствора для инъекций
Бромгексин (Bromhexinum)	Внутрь 0,016	Таблетки по 0,008
Фенотерол (Fenoterolum) (Беротек)	По 1-2 ингаляции	Дозированный аэрозоль, 300 доз по 200 мкг

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Ипратропия бромид (Ipratropii bromidum) (Атровент)	По 2 ингаляции (40 мкг)	Дозированный аэрозоль, 300 доз по 20 мкг
Зафирлукаст (Zafirlukastum) (Аколат)	Внутри 0,02-0,04	Таблетки по 0,02

Лекция № 18

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварительной системы, являются одной из наиболее важных фармакологических групп. Патологии пищеварения распространены повсеместно. Поэтому и врач, и провизор в рамках своих полномочий обязаны оказать своевременную и эффективную помощь пациенту, страдающему заболеваниями пищеварительной системы. Естественно, для этого они должны обладать знаниями, соответствующими современным требованиям. Учитывая вышесказанное, в настоящей лекции будут приведены характеристики современных лекарственных препаратов, влияющих на систему пищеварения, их механизмы действия, показания к применению, побочные эффекты и т.д.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Обсуждение принципов лечения патологий желудочно-кишечного тракта логично начать с препаратов, влияющих на аппетит. Аппетит является одним из важнейших регуляторов работы ЖКТ. Он запускает каскад самых разнообразных реакций (увеличение секреции соляной кислоты, пищеварительных ферментов, желчи и т.д.), в конечном итоге определяющих сам процесс потребления пищи, ее переваривания, и всасывания необходимых организму веществ. Отметим, что регуляция аппетита находится под контролем двух центров, локализирующихся в гипоталамусе – центр голода и центр насыщения. Их активность может изменяться под воздействием многих эндогенных веществ: инсулин, глюкоза, глюкагон, дофамин, серотонин, катехоламины и др. По-разному влияя на эти центры, можно изменять аппетит. На этом принципе и построены механизмы действия лекарственных препаратов.

Средства, влияющие на аппетит, классифицируются на две группы: стимуляторы аппетита (карминативные средства) и средства, угнетающие аппетит (анорексигенные). К первым относятся так называемые горечи. В основном это препараты растительного происхождения, содержащие гликозиды и эфирные масла. Типичным примером может являться *настойка полыни*.

Механизм действия *карминативных средств* заключается в том, что они (а точнее их действующие компоненты) стимулируют вкусовые рецепторы в ротовой полости. От этих рецепторов по восходящей рефлекторной дуге импульсы идут в центр голода, стимулируя его. Затем происходит усиление секреции желудочного сока, возникает потребность в принятии пищи (рис. 1).

Подобный механизм действия обуславливает важную практическую особенность. Настойку полыни принимают каплями (доза=20 капель на прием) за 30 минут до еды, при этом ее сразу глотать нельзя, необходимо немного подержать во рту для более выраженного возбуждения рецепторов.

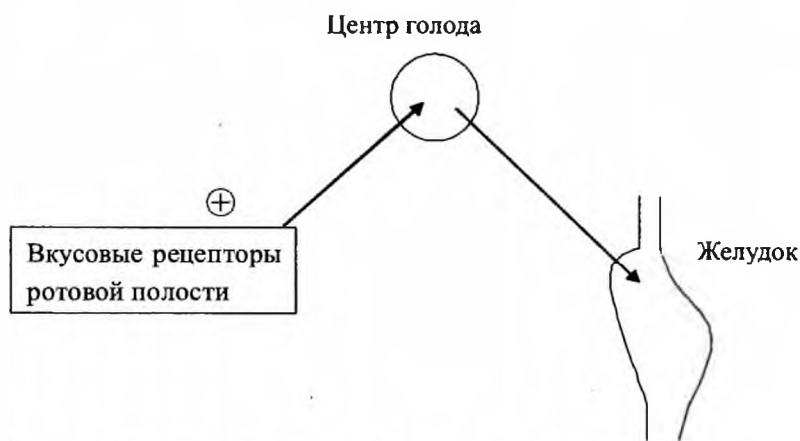


Рис. 1. Механизм действия карминативных средств

Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства), в основном применяются для лечения ожирения. Они классифицируются на несколько групп:

1. **Стимуляторы адренергической системы**
 - амфепранон;
 - фенилпропаноламин и др.
2. **Стимуляторы серотонинергических структур**
 - флуоксетин (прозак).
3. **Стимуляторы адрен- и серотонинергических систем**
 - сибутрамин (меридиа)
4. **Ингибиторы кишечной липазы**
 - орлистат (ксеникал)

Механизм действия препаратов первых трех групп основан на одном принципе. Все они за счет блокирования обратного нейронального захвата катехоламинов приводят к накоплению в ЦНС норадреналина и серотонина, которые стимулируют тормозные клетки центра голода. Последний в результате угнетается, чувство голода не возникает.

При применении этих препаратов необходимо учитывать ряд серьезных побочных эффектов, которые могут возникнуть при неправильном лечении (табл. 1).

Таблица 1

Побочные эффекты анорексигенных средств

Препараты	Вызываемые эффекты		
	Влияние на ЦНС	Периферические симпатомиметические эффекты	Физическая лекарственная зависимость
Амфепранон	+	+	+
Дезопимон	+	+	+
Мазиндол	+	±	±

Вследствие накопления катехоламинов все они стимулируют ЦНС (поэтому их не принимают на ночь, т.к. может возникнуть бессонница), повышают артериальное давление (противопоказаны при гипертонии), а также могут вызвать физическую лекарственную зависимость. Поэтому при отпуске анорексигенных препаратов больных обязательно нужно информировать о возможности возникновения побочных эффектов.

Орлистат действует несколько иначе. Он не влияет напрямую на аппетит. Блокирует липазу ЖКТ, в результате жиры, поступающие с пищей, не расщепляются. Следовательно, они не могут всасываться и поступать в организм. Таким образом, удастся ослабить проявления ожирения.

Орлистат не вызывает побочных эффектов, которые свойственны анорексигенным средствам, и тем не менее, непрерывный прием этого препарата не должен быть слишком длительным из-за возможного возникновения гиповитаминозов А, D, E, K.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

В определенных ситуациях (пониженная кислотность, диагностика) необходимо повысить секрецию соляной кислоты в желудке. С этой целью применяют стимуляторы желудочной секреции: гастрин (синтетический препарат «пентагастрин»), гистамин, углекислые минеральные воды. Здесь же отметим, что нередко при недостаточности желез желудка прибегают к использованию средств заместительной терапии: натуральный или искусственный желудочный сок, пепсин, кислота хлористоводородная.

Сок желудочный натуральный получают от здоровых собак или лошадей через фистулу при мнимом кормлении по методу И.П.Павлова. Желудочный сок состоит из соляной кислоты и пепсина, который расщепляет белки. Роль соляной кислоты заключается в том, что она создает кислую среду (рН 1.4-2.5) необходимую для действия пепсина, оказывает бактерицидное действие, регулирует работу сфинктера, стимулирует выработку пепсина обкладочными клетками.

Пепсин получают из слизистой оболочки желудка свиней. Он гидролизует пептидные связи и расщепляет все природные белки.

Отметим также препарат ацединпепсин (1 таблетка содержит 1 часть пепсина и 4 части ацедина). Ацедин в желудке быстро гидролизуется и отделяет HCl, а 4 части ацедина равны 16 каплям HCl. Таблетку следует развести в 1/2 стакана воды и запивать пищу.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Большое значение среди патологий пищеварительной системы принадлежит язвенной болезни желудка и гастриту. Этими заболеваниями страдают примерно 10% населения развитых стран мира. В России более 3-х миллионов человек ежегодно находятся на диспансерном учете, из них каждый второй проходит стационарное лечение, и около 95% пациентов лечатся в санаториях и профилакториях.

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) – локальный дефект слизистой оболочки желудка (иногда с захватом подслизистого слоя), образующийся под действием кислоты, пепсина и желчи и вызывающий на этом участке трофические нарушения.

По современным представлениям выделяют две формы ЯБЖ разного генеза.

1) Инфицирование слизистой оболочки желудка микроорганизмом *Helicobacter pylori* (примерно 80% всех случаев).

Helicobacter pylori (хеликобактер пилори) – спиралевидная грамотрицательная бактерия-палочка, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 2).

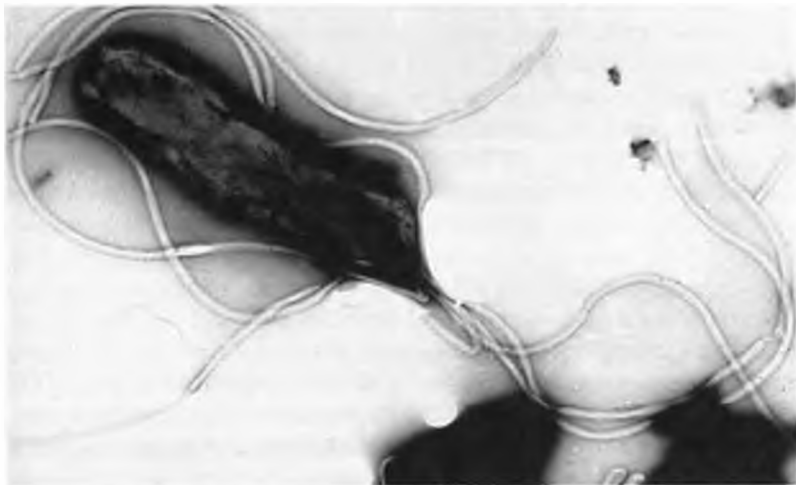


Рис. 2. Изображение *H.pylori*, полученное при помощи электронного микроскопа

Виды рода *Helicobacter* являются единственными известными на сегодняшний день микроорганизмами, способными длительно выживать в чрезвычайно кислом содержимом желудка и даже колонизировать его слизистую.

История открытия данного микроорганизма включает несколько этапов, наиболее важные из которых берут свое начало с 1979 года, когда австралийским патологом Робинот Уорреном была идентифицирована *H. Pylori*. В дальнейшем были проведены ее исследования вместе с Барри Маршаллом, начиная с 1981 года. Уоррену и Маршаллу удалось выделить и изолировать этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка людей. Они также были первыми, кому удалось культивировать этот микроорганизм на искусственных питательных средах.

В оригинальной публикации Уоррен и Маршалл высказали предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом *Helicobacter pylori*, а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее.

Медицинское и научное сообщество медленно и неохотно признавали патогенетическую роль этой бактерии в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастритов, вследствие распространенного в то время убеждения, что никакой микроорганизм не в состоянии выжить сколько-нибудь длительное время в кислом содержимом желудка.

Признание научным сообществом этиологической роли этого микроба в развитии заболеваний желудка начало постепенно приходиться лишь после того, как были проведены дополнительные исследования. Один из наиболее убедительных экспериментов в этой области был поставлен Барри Маршаллом: он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии *H. pylori*, после чего у него развился гастрит. Бактерия была обнаружена в слизи его желудка, тем самым были выполнены три из четырёх постулатов Коха. Четвёртый постулат был выполнен, когда на второй эндоскопии, спустя 10 дней после преднамеренного заражения, были обнаружены признаки гастрита и присутствие *H. pylori*. Затем Маршалл сумел продемонстрировать, что он в состоянии излечить свой хеликобактерный гастрит с помощью 14-дневного курса лечения солями висмута и метронидазолом. Маршалл и Уоррен затем пошли дальше и сумели показать, что антибиотики эффективны в лечении многих, если не большинства, случаев гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В 2005 году первооткрыватели бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены нобелевской премии по медицине.

Механизм вирулентности *H. pylori* можно представить следующим образом (рис. 3). Иницируя слизистую оболочку желудка, данная бактерия адгезируется (прикрепляется) к эпителию и начинает вырабатывать вещества (мочевина, аммиак), нейтрализующие соляную кислоту. Это создает благоприятные условия для активного «размножения» *H. pylori*, которые затем вырабатывают различные токсины, повреждающие слизистую оболочку желудка и провоцирующие воспалительные реакции в эпителии.

2) Язвенная болезнь, вызванная применением НПВС

На долю данной формы ЯБЖ приходится примерно 20% клинических случаев заболевания, которые не ассоциированы с хеликобак-

терной инфекцией. В ее основе лежит нарушение защитных свойств слизистой оболочки желудка, вызванное угнетением синтеза гастропротекторных простагландинов под действием НПВС.

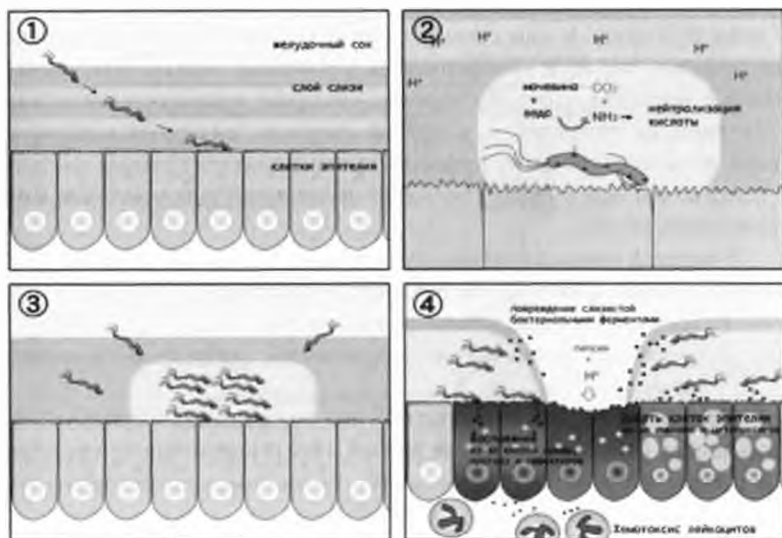


Рис. 3. Механизмы вирулентности *H. pylori*

Язвенные поражения желудка могут также вызываться или усугубляться глюкокортикоидами, резерпином, цитостатическими препаратами, реже – антагонистами минералокортикоидов (в частности спиронолактоном).

Возникновению язвы желудка благоприятствуют также курение, злоупотребление алкоголем (в особенности крепкими спиртными напитками), кофе и другими кофеин-содержащими напитками, нервно-психическое перенапряжение, стрессы, депрессия, тревожные состояния (так называемая «стрессовая язва»), острые боли при тяжёлых травмах, ожогах, сопровождающиеся развитием травматического шока (так называемая «шоковая язва»), химически или механически раздражающей пищей, газированными напитками.

По сути, язвенная болезнь возникает из-за того, что на фоне высокой секреторной активности ЖКТ ослабевают защитные свойства слизистой оболочки, в результате соляная кислота и пепсин начинают повреждать эпителий, возникает воспаление, гибель клеток, образуется язва. Именно так провоцируют язвообразование бактерии

H. Pylori. Будучи устойчивыми в кислой среде, они проникают в слой слизи, где начинают продуцировать аммиак, нейтрализуя тем самым соляную кислоту. В очаге пониженной кислотности эти бактерии активно размножаются, и выделяют различные токсические вещества. В первую очередь к ним относятся экзотоксины (вакуолизирующий цитотоксин, Vac A) и экзоферменты (протеазы, липазы, муциназы). Данные вещества, с одной стороны, обладают прямым токсическим действием на эпителий, а, с другой стороны, лизируют защитную слизь. К патологическому процессу присоединяется соляная кислота и пепсин, что еще больше усиливает воспаление и изъязвление эпителиальной ткани.

Учитывая вышесказанное, современные принципы лечения ЯБЖ подразумевают практическое решение двух задач:

1. *Устранение этиологического фактора;*
2. *Снижение секреторной активности желудочно-кишечного тракта.*

Сразу необходимо оговориться, что подавляющее большинство имеющихся сегодня в арсенале врачей антиульцерогенных препаратов позволяют решить вторую задачу, т.е. ослабить секреторную активность желез желудка.

Для понимания механизмов действия основных противоязвенных средств необходимо рассмотреть общие принципы регуляции секреции и моторики ЖКТ. Напомним, что в желудке синтезируется соляная кислота, а также ряд пищеварительных ферментов – пепсин, гастрин и т.д.

Синтез хлористоводородной кислоты осуществляется в обкладочных клетках желудка и находится под контролем парасимпатической нервной системы (рис. 4). Обкладочные клетки снабжены M_1 -холинорецепторами, стимуляция которых приводит к активации гуанилатциклазы – фермента, стимулирующего синтез и накопление цГМФ. Этот циклический нуклеотид способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые, в свою очередь, активируют фермент H^+/K^+ -АТФазу (протонный насос, протонная помпа). Этот энзим выбрасывает из клетки протон водорода, обменивая его на ион калия. Вышедший водород в интерстиции соединяется с ионом хлора, и образуется хлористоводородная кислота, которая затем секретируется в просвет желудка.

Помимо парасимпатической нервной системы стимуляцию секреторной активности может вызывать гистамин. Механизм этого процесса заключается в том, что гистамин стимулирует H_2 -рецепторы,

также находящиеся в обкладочных клетках желудка. В результате запускается каскад реакций: рецептор → активация аденилатциклазы → накопление цАМФ → увеличение внутриклеточного кальция → активация протонного насоса → увеличение секреции HCl.

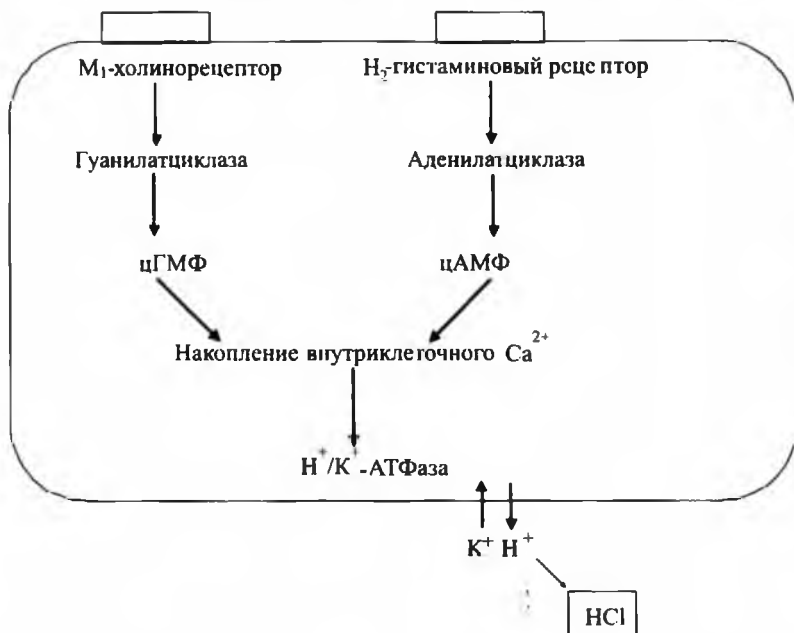


Рис. 4. Механизмы регуляции секреции хлористоводородной кислоты в обкладочных клетках желудка

В норме воздействие пепсина и хлористоводородной кислоты на слизистую оболочку желудка сбалансировано имеющимися защитными механизмами. Чаще всего язва образуется при нарушении этого равновесия вследствие либо повышения активности пепсина и концентрации кислоты, либо ослабления устойчивости слизистых оболочек. К факторам защиты слизистых относятся вырабатываемая слизь, высокая регенераторная способность эпителия, а также секретируемые ионы гидрокарбоната, нейтрализующие кислотность (рис. 5). Важную роль в обеспечении защитных механизмов играют так называемые гастропротекторные простагландины (ПГЕ₁, ПГЕ₂ и простаглицлин).

В условиях патологии баланс между защитными факторами и факторами агрессии сдвигается в сторону последних, а значит, терапия ЯБЖ должна быть направлена на восстановление указанного равновесия.

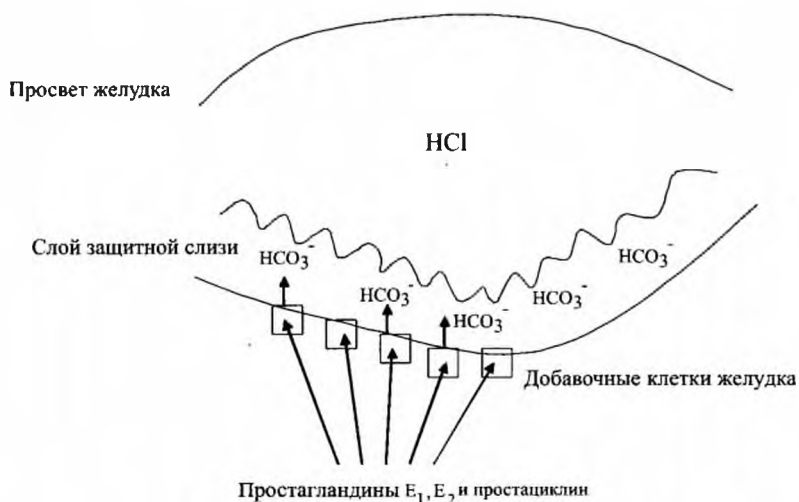


Рис. 5. Механизм регуляции выработки защитной слизи в желудке

В лечении ЯБЖ выделяют 5 основных подходов:

1. Уменьшение секреторной активности желез желудка;
2. Нейтрализация уже образовавшейся соляной кислоты;
3. Применение гастропротекторов;
4. Подавление хеликобактерной инфекции;
5. Снижение адгезионного потенциала *H. Pylori*.

Согласно таким подходам противоязвенные средства классифицируют на несколько групп.

Классификация противоязвенных средств

1. Средства, уменьшающие секрецию желез желудка

- 1.1. М-холиноблокаторы;
- 1.2. H₂-гистаминоблокаторы;
- 1.3. Ингибиторы протонного насоса.

2. Антацидные средства

- Монокомпонентные средства;

– Комбинированные средства.

3. Гастропротекторы

3.1. Средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка;

3.2. Средства, стимулирующие выработку защитной слизи.

4. Антихеликобактерные средства

4.1. Средства, подавляющие хеликобактерную инфекцию;

4.2. Средства, снижающие адгезионный потенциал *H. Pylori*.

Фармакологическая характеристика противоязвенных средств

1. Средства, уменьшающие секрецию желез желудка.

Как было отмечено выше, секреция соляной кислоты находится под контролем парасимпатической системы, следовательно, первый способ реализации данного подхода заключается в ослаблении активности указанной системы в ЖКТ.

Для этого используют М-холиноблокаторы (табл. 2). Общий механизм действия препаратов данной группы заключается в устранении парасимпатических влияний на желудочно-кишечный тракт. Блокируя М-холинорецепторы в энтерохромаффинных клетках желудка, они способствуют угнетению гунилатциклазы, в результате чего происходит уменьшение количества цГМФ. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток. А кальций, как мы помним, является индуктором H^+/K^+ -АТФазы. В результате активность этого фермента падает, и уменьшается образование соляной кислоты.

Помимо М-холиноблокаторов мощным антисекреторным эффектом обладают H_2 -гистаминоблокаторы (табл. 3). Они также угнетают синтез соляной кислоты в обкладочных клетках желудка. Препараты данной группы классифицируют на пять основных поколений.

Совсем недавно за рубежом появился новый блокатор гистаминовых рецепторов «Лафутидин». Клинические исследования показали, что он проявляется выраженную антисекреторную активность, превосходящую по силе действия даже ингибиторы протонного насоса. На фармацевтическом рынке Российской Федерации он пока не встречается, однако его появление в ближайшем будущем вполне вероятно.

Характеристика основных М-холиноблокаторов

Препараты	Особенности
1. Атропина сульфат	Применяется только в ургентных состояниях. Для лечения хронической ЯБЖ не используется, поскольку обладает мощным неизбирательным действием, и имеет много побочных эффектов, таких как стимуляция ЦНС, повышение внутриглазного давления, тахикардия, повышение АД, ослабление секреторной функции желез и др.
2. Атропинсодержащие средства: – настойка красавки – экстракт красавки – Бекарбон – Белластезин – Бесалол – Беллалгин	Содержат в своем составе атропин. Комбинированные средства содержат дополнительные компоненты, такие как анестезин, анальгин, фенилсалицилат и др., позволяющие усилить противоязвенное действие.
3. Метацин	Неселективный М-холиноблокатор, обладает выраженным эффектом, в отличие от атропина не имеет центрального действия.
4. Пирензепин	Селективный M_1 -холиноблокатор. Избирательно блокирует M_1 -холинорецепторы обкладочных клеток желудка, что позволяет ослабить секрецию HCl, и при этом избежать побочных эффектов, свойственных атропину.

Указанные препараты между собой различаются, прежде всего, безопасностью в применении, т.е. наличием или отсутствием побочных эффектов, а также силой противоязвенного действия (табл. 4).

Так, препарат первого поколения циметидин обладает массой побочных эффектов. Например, это антиандрогенное действие, заключающееся в блокаде тестостероновых рецепторов. В результате нарушается активность мужских половых гормонов, может возникнуть так называемая феминизация (изменение половых признаков по женскому типу), вплоть до гинекомастии и импотенции. Поэтому циметидин мужчинам не рекомендуют. Кроме того, типичный побоч-

ный эффект – ингибирование системы цитохрома Р-450, в результате чего ослабляется активность процесса биотрансформации в печени. Поэтому при совместном использовании циметидина с другими препаратами дозу последних уменьшают во избежание побочного действия. Ранитидин подобными эффектами уже практически не обладает, к тому же превосходит по силе действия циметидин в 5-10 раз. Эффективность фамотидина по отношению к циметидину больше уже в 33 раза. Эта динамика сохраняется и для последующих поколений препаратов.

Таблица 3

H₂-гистаминоблокаторы

Поколение	Препарат
I	Циметидин (гистодил)
II	Ранитидин (зантак, ранисан)
III	Фамотидин (гастросидин, кваматель)
IV	Низатидин (аксид)
V	Роксатидин (роксан, алтат)

Таблица 4

**Сравнительная характеристика блокаторов
H₂-гистаминовых рецепторов**

Препараты	Относительная активность	T _{1/2} в часах	Блокирование андрогенных рецепторов	Ингибирование микросомальных ферментов печени
Циметидин	1	2	+	+
Ранитидин	5-10	1,7-3	±	±
Фамотидин	33	3-8	–	–

Механизм действия гистаминоблокаторов можно представить следующим образом: блокада H_2 -рецепторов в обкладочных клетках желудка – угнетение аденилатциклазы – ослабление синтеза цАМФ – снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция – угнетение H^+/K^+ -АТФазы – уменьшение синтеза HCl .

Одной из наиболее важных групп антисекреторных средств по современным представлениям являются так называемые **ингибиторы протонного насоса** (ИПН).

Препараты данной группы обладают способностью напрямую блокировать H^+/K^+ -АТФазу в обкладочных клетках, что позволяет достичь мощного подавления синтеза соляной кислоты.

К ингибиторам протонного насоса относят:

1. Омепразол
2. Лансопразол
3. Пантопразол
4. Рабепразол
5. Эзомерпразол

Эти препараты различаются, прежде всего, выраженностью антисекреторного эффекта. Причины данных различий довольно сложны, поэтому рассматривать их не имеет смысла. Гораздо важнее четко понимать механизм угнетения синтеза соляной кислоты.

Все ингибиторы протонного насоса являются пролекарствами, т.е. в исходном виде фармакологической активностью не обладают. Важно, что они активируются только после попадания в кислую среду желудка (константа активации $pK_a=4.0$), где переходят в активную форму, получившую название сульфенамид (рис. 6). Затем сульфенамид, за счет присутствия в своей структуре сульфгидрильных групп, образует с молекулой H^+/K^+ -АТФазы дисульфидные мостики, ингибируя тем самым данный фермент (рис. 6 и 7). В результате последний не способен синтезировать HCl .

Особенности механизма действия ИПН необходимо учитывать, выбирая схему лечения: их не стоит применять совместно с другими антисекреторными и антацидными средствами, поскольку эти средства, блокируя HCl , повышают pH в желудке, и препятствуют образованию активной формы ИПН.

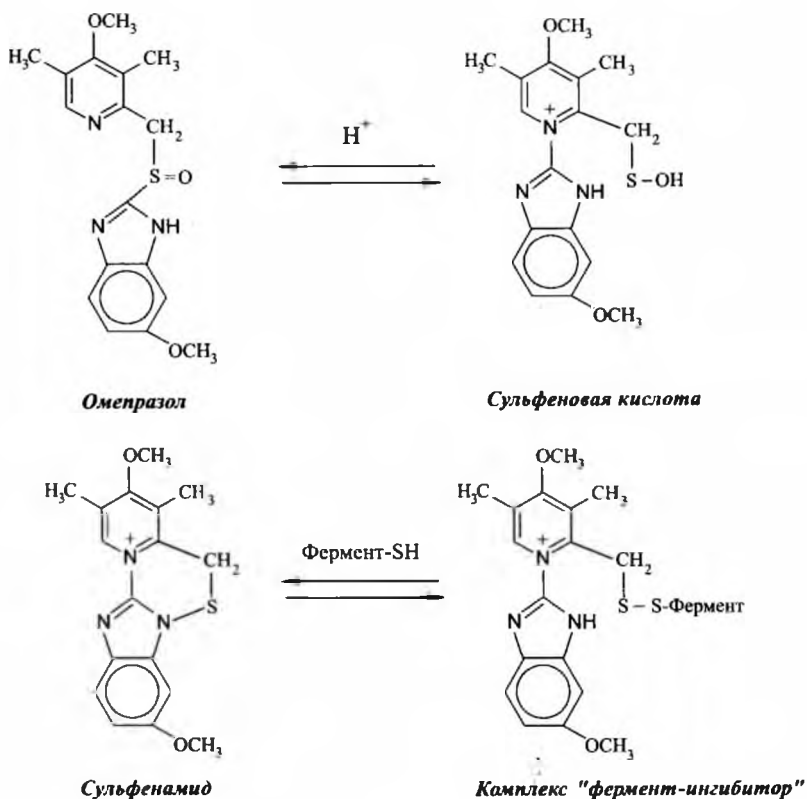
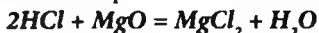


Рис. 6. Реакции активации омепразола в кислой среде и образования комплекса «фермент-ингибитор»

2. Антацидные средства.

Классификация антацидных средств приведена в таблице 5.

В основе механизма действия всех антацидных средств лежит реакция прямой химической нейтрализации соляной кислоты. Например:



Отметим ряд особенностей некоторых антацидных препаратов. Натрия гидрокарбонат (сода), как и все другие препараты, содержащие анион карбоната, имеет существенный недостаток, заключающийся в образовании углекислого газа в ходе реакции нейтрализации:



Секреторный канал

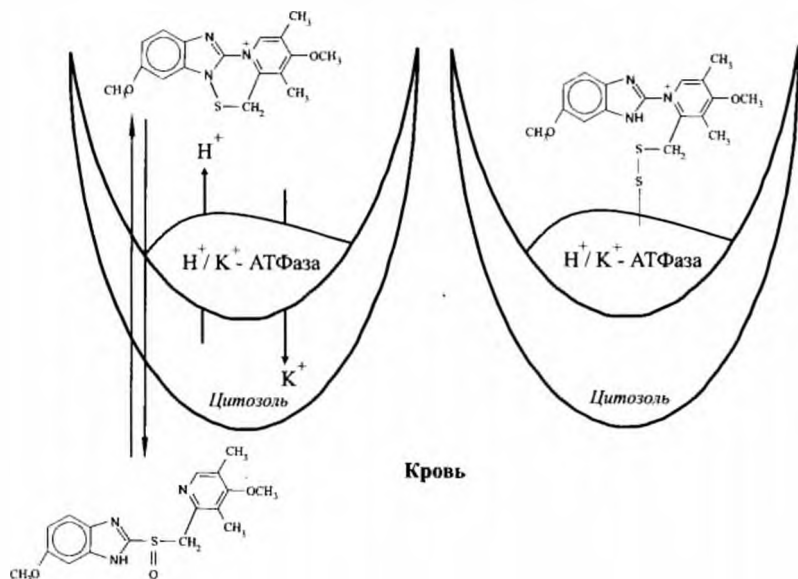


Рис. 7. Механизм ингибирования протонной помпы в обкладочных клетках желудка при применении омепразола

Образовавшийся углекислый газ раздражает хеморецепторы эпителия желудка, что рефлекторно приводит к усилению секреции соляной кислоты, поэтому эффект слабо выражен и непродолжителен по времени. Кроме того, на фоне сложных форм ЯБЖ углекислый газ может спровоцировать такой тяжелый побочный эффект, как прободение язвы. Поэтому карбонатные соли необходимо применять с большой осторожностью.

Отметим также, что соли алюминия вызывают запирающий эффект, а соли магния, наоборот, послабляющий. Поэтому с целью взаимного нивелирования этих эффектов их часто совмещают в комбинированных препаратах (маалокс и др.).

Кроме того, к антацидным средствам можно отнести соли висмута. Они обладают не только антацидным эффектом, но также способны вызывать вяжущее действие на поверхности слизистой желудка, предохраняя от раздражения. При этом указанные препараты способны подавлять хеликобактерную инфекцию, что, несомненно, является положительным свойством на фоне ЯБЖ и гастритов.

Классификация антацидных средств

№ п/п	Группа	Лекарственные средства
1	Монокомпонентные средства (состоящие из одного действующего вещества)	Натрия гидрокарбонат Кальция карбонат Магния оксид Магния карбонат Алюминия гидроксид
2	Комбинированные средства (средства, состоящие из 2-х и более действующих веществ)	Альмагель ($\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{MgO} + \text{D-сорбит}$) Альмагель А (альмагель + анестезин) Фосфалюгель (Алюминия фосфат + пектин + агар-агар) Маалокс ($\text{MgO} + \text{Al}(\text{OH})_3$) Гастал ($\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{MgO} + \text{MgCO}_3$) Алюгастрин (Натриевая соль карбоната дигидроксиалюминия) Кальмагин ($\text{MgCO}_3 + \text{CaCO}_3 + \text{NaHCO}_3$)

Таблица 6

Характеристика основных монокомпонентных антацидных средств

Средство, лек. форма	Действующие вещества	Количество HCl , нейтрализуемое 1 г препарата	Лечебная доза, гр.	Побочные эффекты, противопоказания
Натрия гидрокарбонат, порошок	Натрия гидрокарбонат	11,5	0,25-1,0	Отрыжка, растяжение желудка алкалоз
Кальция карбонат, порошок	Кальция карбонат	11,0	0,25-1,0	Запоры, молочнокислотный синдром
Магния гидроокись, порошок, таб.	Магния гидроокись	8,5	0,25-2,0	Понос

Средство, лек. форма	Действующие вещества	Количество HCl, нейтра- лизуемое 1 г препарата	Лечеб- ная доза, гр.	Побочные эффекты, противопока- зания
Магния карбонат основной, порошок	Магния карбонат основной	0,8	0,5-1,5	Не установлены
Магния трисиликат (в комбини- рованных препаратах)	Магния трисили- кат	1,0	0,5-1,0	См. комб. препараты
Алюминия гидроокись (в комбини- рованных препаратах)	Алюми- ния ги- дроксид	1,3	0,50-2,0	Запор

3. Гастропротекторы.

Гастропротекторы – это средства, обладающие способностью различными путями предохранять слизистую оболочку желудка от воздействия агрессивных факторов.

По механизму действия гастропротекторы делятся на две группы:

3.1. Средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка:

- сукралфат;
- висмута трикалия дицитрат основной (де-нол);
- висмута нитрат основной;
- викалин;
- викаир.

Сукралфат – вязкий желто-белый гель, состоящий из сульфатированного сахара сукрозы и полиалюминиевого оксида. В кислой среде желудка (при $\text{pH} < 4,0$) происходит его полимеризация. Образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность, предотвращая воздействие на нее раздражающих веществ.

Де-нол (висмута трикалия дицитрат) – коллоидная суспензия, которая под влиянием HCl образует белый осадок, обладающий высоким сродством к гликопротеинам слизистой оболочки, особенно некротических тканей язвенной поверхности. В результате язва по-

крывается защитным слоем. Важное свойство де-нола заключается в том, что соли висмута бактерицидно действуют на *Helicobacter Pylori*, т.е., по сути, устраняют причину заболевания.

К этой же группе относятся препараты *висмута нитрат основной*, *викалин* (соли висмута + NaHCO_3 , MgCO_3 , кора крушины, рутин, келлин), *викаир* (без рутина, келлина). Механизм действия в целом аналогичен де-нолу, т.к. основной действующий компонент – висмут.

Препараты данной группы применяются чаще всего на ночь, чтобы предотвратить обострение ЯБЖ (так называемые «ночные боли»).

3.2. Средства, стимулирующие выработку защитной слизи

Напомним, что в добавочных клетках желудка вырабатывается защитная слизь (см. рисунок 5). Ее протективная роль заключается в том, что она механически покрывает эпителий, предохраняя от раздражения (обволакивающий эффект). При этом важным свойством слизи является способность за счет содержащихся в ней гидрокарбонатов нейтрализовать соляную кислоту. Регуляцию секреции слизи осуществляют простагландины группы Е и простаглицин.

К стимуляторам образования слизи относятся 2 основных препарата:

- мизопростол;
- энпростил.

Мизопростол – синтетический аналог простагландина E_1 .

Энпростил – аналог простагландина E_2 .

Данные препараты активирует простагландиновые рецепторы в добавочных клетках желудка, усиливая продукцию защитной слизи.

При назначении мизопростола и энпростила необходимо помнить, что они категорически противопоказаны во время беременности, т.к. простагландины группы Е усиливают сократительную активность миометрия, что может спровоцировать выкидыш.

4. Антихеликобактерные средства.

Напомним, что в 80% случаев язвенная болезнь желудка обусловлена обсеменением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта микроорганизмами *H. Pylori*. Естественно, что этиотропная терапия должна быть направлена на нейтрализацию данной патогенной микрофлоры. Как уже было оговорено, это можно сделать либо подавив саму бактерию, либо снизив ее адгезивный потенциал.

4.1. Средства, подавляющие хеликобактерную инфекцию.

Обычно стандартная схема лечения включает в себя семидневный курс приема одного из ингибиторов протонного насоса в комбинации с любыми двумя из трех антибактериальных средств – амоксициллин, кларитромицин, метронидазол. Эти препараты являются так называемыми препаратами «первой линии» в лечении ЯБЖ. В случае неэффективности описанной схемы, назначается комбинация «второго выбора», тетрада из четырех препаратов – соли висмута, тетрациклин, метронидазол, ингибитор протонного насоса. Отметим также применение в противоязвенной терапии левофлоксацина и рифабутина.

Созданы специальные комплексные препараты, позволяющие одновременно влиять на возбудителя и снижать секрецию соляной кислоты. К таковым можно отнести:

1. *Пилорид* (ранитидин + висмута цитрат).
2. *Пилобакт* (омепразол + кларитромицин + амоксициллин).

Эти препараты показывают высокую эффективность. По некоторым клиническим данным, они позволяют добиться эрадикации хеликобактерной инфекции на 98%. Отметим также, что сравнительный анализ эффективности терапии отдельными препаратами по вышеуказанной схеме и эффективности Пилорида и Пилобакта выявил существенные преимущества последних. Поэтому на сегодняшний день они считаются основными средствами в антихеликобактерной терапии.

4.2. Средства, снижающие адгезионный потенциал *H. Pylori*:

1. Пробиотики (препараты лакто- и бифидобактерий);
2. Ребамипид и экабет натрия (блокаторы адгезивных белков бактерии *H. Pylori*);
3. Противохеликобактерные вакцины.
 - Уреаза;
 - Вакуолизирующий цитотоксин (VacA);
 - Цитотоксин-ассоциированный белок (CagA);
 - Нейтрофилактивирующий белок (NAP) и др.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

К лекарственным средствам, корригирующим моторную функцию ЖКТ, относятся:

1. Рвотные;

2. Противорвотные;
3. Слабительные;
4. Антидиарейные средства.

И прежде чем переходить к описанию механизмов действия лекарственных препаратов, мы остановимся на описании общих принципов регуляции моторики ЖКТ.

Регуляция кинетики ЖКТ довольно сложна, поэтому попытаемся выделить лишь основные моменты.

Ведущая роль в этом процессе принадлежит парасимпатической нервной системе. В гладкой мускулатуре желудка и кишечника находятся М-холинорецепторы, стимуляция которых приводит к усилению перистальтики. Молекулярный механизм данного усиления заключается в активации связанной с холинорецепторами гуанилатциклазы, накоплении цГМФ, увеличении внутриклеточной концентрации кальция, который обеспечивает сокращение мышечных волокон. Необходимо также отметить, что в регуляции активности парасимпатки принимают участие дофамин- и серотонинергические системы. Дофамин в ЦНС оказывает угнетающее влияние на центры блуждающего нерва (т.е. на центры парасимпатической нервной системы). Серотонин же на эти центры может оказывать двойное влияние. С одной стороны, стимулируя 5-НТ₂-рецепторы, он угнетает п. vagus, а с другой стороны, через 5-НТ₄-рецепторы, серотонин усиливает активность центров парасимпатки.

Отдельно необходимо охарактеризовать процесс рвоты. Рвота – это сложнорефлекторный акт, изначально направленный на удаление из желудка токсических веществ. Рвотный акт сопровождается антиперистальтическими движениями мышц ЖКТ, сокращениями диафрагмы, межреберных и брюшных мышц, что приводит к удалению содержимого желудка через пищевод и ротовую полость наружу.

Процесс рвоты контролируется рвотным центром, локализованным в продолговатом мозге. Рядом с ним находится так называемая пусковая («триггер», хеморецепторная) зона, снабженная D₂-дофаминовыми, 5НТ₃-серотониновыми и M₁-холинорецепторами (рис. 8).

Хеморецепторная триггерная зона не обеспечивает координированный рвотный акт, а лишь запускает его, посылая импульсы к рвотному центру продолговатого мозга. Раздражителями пусковой зоны могут быть бактериальные токсины, облучение, токсические метаболиты, а также лекарственные средства – например, апоморфин и другие опиоиды, леводофа (точнее, образующийся при ее метаболизме дофамин) и сердечные гликозиды. При стимуляции

токсинами и лекарственными средствами триггерной зоны, ее нейроны высвобождают медиаторы (в частности, дофамин), действующие на рвотный центр. Последний обеспечивает координированную активность скелетных мышц и гладкомышечных органов во время рвоты, действуя через многочисленные эфферентные нервные пути.

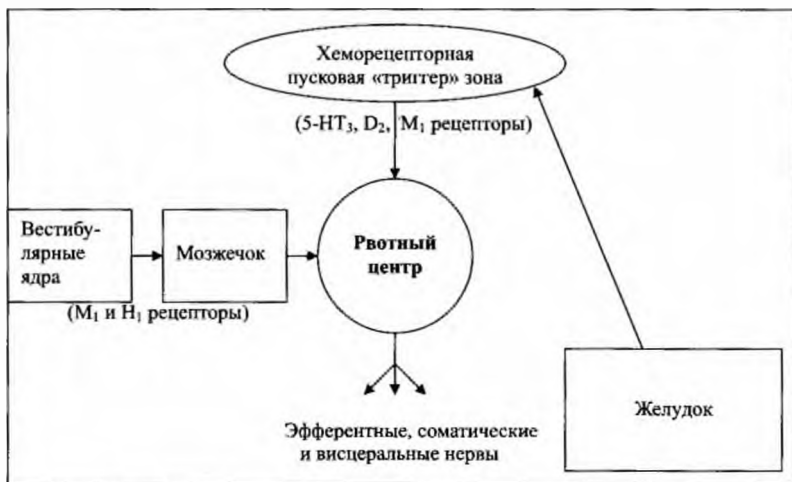


Рис. 8. Схема регуляции рвотного акта

В общем виде механизм рвотного акта можно представить следующим образом. Токсины, попавшие в желудок, стимулируют там хеморецепторы, от которых импульсы по афферентным волокнам поступают в пусковую зону. Она, в свою очередь, высвобождая медиаторы, стимулирует непосредственно рвотный центр, который посылает импульсы по эфферентным, соматическим, и висцеральным нервам к вышеуказанным мышцам, вызывая их сокращение и выброс содержимого желудка.

Отметим также, что стимуляцию рвотного центра могут вызывать импульсы, поступающие от вестибулярного аппарата (рис. 8). Вестибулярные ядра и мозжечок имеют M_1 -холинорецепторы и H_1 -гистаминовые рецепторы, активация которых вызывает раздражение рвотного центра. Указанный механизм лежит в основе так называемых «болезней движения». Кроме того, рвотный центр может активировать импульсация от других отделов головного мозга, в частности от коры, зрительного и обонятельного анализаторов.

1. Рвотные средства:

- Апоморфина гидрохлорид;
- Растительные средства (препараты термописа, ипекакуаны и др.);

Апоморфин обладает способностью прямо стимулировать рвотный центр, что приводит к возникновению рвоты. Данный препарат применяется в комплексном лечении алкоголизма с целью выработать у больного отрицательный условный рвотный рефлекс на алкоголь. Растительные средства на практике для вызывания рвоты применяются редко. Тем не менее, отметим одну важную особенность. Все вышеуказанные растения широко применяются в качестве отхаркивающих средств. Механизм отхаркивающего действия заключается в стимулировании действующими веществами растений хеморецепторов в желудке, что приводит к возникновению потока импульсов, идущих по направлению к рвотному центру. Однако их применяют в подпороговых дозах, и рвота не возникает, но стимулируется лежащий рядом с рвотным центром центр блуждающего нерва. В результате активируется парасимпатика, усиливается секреторная активность бронхов. Тем не менее, в некоторых случаях может возникнуть передозировка (особенно часто это наблюдается у детей), что приводит к возникновению рвоты, рассматриваемой в данном случае в качестве серьезного побочного эффекта.

2. Противорвотные средства.

Гораздо больший практический интерес представляют противорвотные препараты. Их классифицируют на 4 группы (табл. 7).

Таблица 7

Классификация противорвотных средств

Группа	Препараты
1. Блокаторы D_2 -дофаминовых рецепторов	1. Тиэтилперазин (торекан) 2. Метоклопрамид (реглан, церукал) 3. Домперидон (мотилиум)
2. Блокаторы $5-HT_3$ серотониновых рецепторов	1. Трописетрон (Навобан) 2. Ондасетрон (Зофран) 3. Гранисетрон (Китрил)
3. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов	1. Меклозин (Бонин)
4. Блокаторы M_1 -холинорецепторов	1. Скополамин (препарат «Аэрон»)

Механизм действия препаратов первых двух групп (дофамино- и серотонино блокаторы) заключается в блокировании D_2 -рецепторов и $5-HT_3$ серотониновых рецепторов в пусковой зоне. В результате она не способна стимулировать рвотный центр, рвота не возникает. Эти лекарственные средства используются очень широко. Они показаны при рвоте самого различного генеза (интоксикация, облучение и т.д.) пути проведения которой проходят через триггерную зону. Отдельно отметим, что блокаторы $5-HT_3$ серотониновых рецепторов являются препаратами выбора при рвоте, вызванной химиотерапией опухолей. Их в основном применяют именно с этой целью. Также отметим, что метоклопрамид обладает прокинетическими свойствами. Поэтому его используют при задержке эвакуации содержимого желудка (в том числе у детей) и при гастро-эзофагальном рефлюксе. Механизм данного действия заключается в блокировании дофаминэргических влияний на центры блуждающего нерва, а, как мы помним, дофамин выполняет тормозящую функцию в отношении этих центров. В результате активность парасимпатки увеличивается, что приводит к усилению перистальтики ЖКТ.

Для устранения рвоты вестибулярного генеза используют блокаторы M_1 -холинорецепторов (скополамин) и блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов (меклозин), ингибирующие холин- и гистаминэргические влияния вестибулярного аппарата на рвотный центр. Они входят в состав различных комплексных препаратов, таких как «Аэрон», «Драмина» и др., которые используются для лечения и профилактики так называемых «болезней движения» (морская болезнь, воздушная болезнь и т.д.).

3. Слабительные средства.

Одной из актуальных проблем современной медицины и фармации остается лечение запоров. По некоторым данным, запоры или функциональные заболевания кишечника в последнее десятилетие считаются наиболее распространенными среди больных гастроэнтерологического профиля. Запоры диагностируются у 12% взрослого населения Земли, у 50% населения Великобритании, России, у 30% населения Германии, у 20% населения Франции. Основой лечения запора является устранение его причины, а применение слабительных средств носит вспомогательный характер. Причины запоров довольно многообразны и сложны, а поскольку они не имеют отношения к механизмам действия слабительных средств, рассматривать их не имеет смысла.

Современные слабительные средства можно классифицировать следующим образом:

Таблица 8

Классификация и фармакологическая характеристика слабительных средств

Группа	Препараты	Механизм действия
Средства, действующие на все отделы кишечника	Солевые слабительные: натрия и магния сульфат, цитрат, гидроокись магния, карловарская соль.	В кишечнике диссоциируют на ионы – они создают высокое осмотическое давление – химус притягивается к слабительному, а не всасывается – объем содержимого кишечника резко увеличивается, кишечник растягивается – стимуляция механорецепторов – поток импульсов к центрам парасимпатической системы – активация перистальтики
Средства, действующие на тонкий кишечник	Касторовое масло, вазелиновое масло, миндальное и фенхельное масло.	Касторовое масло: в тонком кишечнике расщепляется, выделяется рициноловая кислота, которая стимулирует хеморецепторы – поток импульсов к центрам парасимпатической системы – усиление перистальтики. Все другие средства способствуют размягчению твердых каловых масс и облегчают их скольжение
Средства, действующие на толстый кишечник	Бисакодил, гутталакс, регулакс, изафенин, сурфактанты (натрий- и кальцийдиоктилсукцинат), антрагликозиды: препараты ревеня, крушины, сены и др.	Всасываются в тонком кишечнике, в печени расщепляются, выделяются действующие вещества (для антрагликозидов это эмодин и хризофановая кислота) – они секретируются в толстый кишечник – раздражение хеморецепторов – активация перистальтики

4. Антидиарейные средства.

В некоторых ситуациях одним из симптомов патологии желудочно-кишечного тракта является диарея. Как и в отношении запоров, можно сказать, что причины диареи могут быть самые разные, чаще всего это различные инфекционные заболевания. Естественно, что лечение должно включать этиотропную и симптоматическую терапию. К первой можно отнести назначение антибактериальных средств, ко второй – антидиарейных препаратов.

Современные антидиарейные средства можно классифицировать на 4 группы:

1. Стимуляторы опиатных рецепторов.

Препарат – *лоперамид (имодиум)*. Механизм действия заключается в стимуляции опиатных рецепторов, находящихся в кишечнике и сфинктерах. Это приводит к ослаблению перистальтики и мощному спазму сфинктеров.

Отметим, что на сегодняшний день лоперамид является одним из наиболее эффективных антидиарейных препаратов.

2. Регуляторы микрофлоры (Пробиотики).

– *Бактисубтил.*

Чистая, сухая культура бактерий штамма iP 5832 с вегетативными спорами в количестве не менее 1 млрд в одной капсуле. Выпускают капсулы, по 16 и 20 штук в упаковке.

– *Лактобактерин.*

Живые лактобактерии, входящие в препарат, обладают антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий (включая стафилококки, протей, энтеропатогенную кишечную палочку), нормализуют пищеварительную деятельность ЖКТ, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета. Метаболизируют гликоген вагинального эпителия до молочной кислоты, которая поддерживает pH влагалища на уровне 3.8-4.2. Молочная кислота в высокой концентрации создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности кислочувствительных патогенных и условно-патогенных бактерий.

– *Бифидумбактерин.*

Живые бифидобактерии обладают высокой антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника (включая стафилококки,

протей, энтеропатогенную кишечную палочку, шигеллы, некоторые дрожжеподобные грибы), восстанавливают равновесие кишечной и влагалищной микрофлоры, нормализуют пищеварительную и защитную функции кишечника, активизируют обменные процессы, повышают неспецифическую резистентность организма.

3. Блокаторы М-холинорецепторов.

Препараты группы атропина. Блокируют М-холинорецепторы в стенке кишечника, что приводит к ослаблению перистальтики.

4. Адсорбирующие средства (уголь активированный и т.д.).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ

При некоторых заболеваниях печени (холециститы, холангиты, желчекаменная болезнь, гепатиты, циррозы и др.) нарушается образование и секреция желчи. С одной стороны, это приводит к нарушению нормального функционирования ЖКТ, т.к. желчь выполняет ряд важнейших функций: способствует всасыванию жиров, белков, углеводов, кальция, жирорастворимых витаминов; переводит желудочное переваривание в кишечное, угнетает выработку и активность пепсина; повышает перистальтику кишечника; тормозит гнилостные процессы в кишечнике и др. С другой стороны, застой желчи провоцирует скопление токсинов в печени, развитию воспаления желчевыводящих путей, что еще больше усугубляет патологию. Поэтому желчегонные средства имеют довольно важное значение.

Классификация желчегонных средств

1. Средства, усиливающие образование желчи (холеретики)

- 1.1. Производные желчных кислот (дехолин, хологон, аллохол, холензим);
- 1.2. Синтетические средства (никодин, циквалон, оксафенамид, одестон);
- 1.3. Средства растительного происхождения (цветки бессмертника песчаного, володушки, шиповника; фламин, холосас и др.).

2. Средства, усиливающие отток желчи (холекинетики)

- холецистокинин;
- сульфат магния;

- М-холиноблокаторы;
- папаверина гидрохлорид, но-шпа;
- теofilлин.

К холеретикам относят препараты, увеличивающие секрецию желчи и стимулирующие образование желчных кислот.

Таблица 9

Классификация холеретиков

Группа	Препараты
Производные желчных кислот	Дехолин, хологон, аллохол, холензим.
Синтетические препараты	Никодин, оксафенамид, одестон (гимекромон).
Средства растительного происхождения	Цветки бессмертника песчаного, володушки, шиповника; фламин, холосас и др.

Механизм действия холеретиков основан на том, что входящие в их состав вещества похожи на желчные кислоты. При попадании этих веществ в организм создается впечатление, что концентрация желчных кислот в ЖКТ увеличивается, а поскольку в норме они могут появиться только при расщеплении желчи, имитируется картина ее массивного распада. Срабатывает принцип «отрицательной обратной связи», и благодаря механизмам паракринной и аутокринной регуляции активируется образование желчи. Кроме того, холеретики усиливают секреторную функцию паренхимы печени, увеличивают количество секретируемой желчи, повышают осмотический градиент между желчью и кровью, усиливая тем самым осмотическую фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов, увеличивают ток желчи по желчным путям и содержание холатов в желчи. Наконец, эти препараты усиливают секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта.

Следует добавить, что некоторые холеретики одномоментно проявляют противовоспалительные (циквалон) и антимикробные (никодин) свойства.

Холекинетики усиливают отток желчи за счет спазмолитического эффекта, обуславливающего снижение тонуса сфинктера Одди.

Наиболее мощным действием обладают синтетические препараты, а наиболее мягким – растительные. При этом активность растительных препаратов также неодинакова: пижма > володушка > барбарис > шиповник > рыльца кукурузы > бессмертник песчаный.

Отдельно отметим одно из наиболее современных и перспективных средств в лечении заболеваний печени – *урсодезоксихолевая кислота*. Препараты на основе этой кислоты: Урзофалк; Урсо 100; Урсосан и др. Многочисленные экспериментальные и клинические данные показывают ее высокую эффективность при самых различных заболеваниях печени, от холецистита до рака и цирроза печени. Урсодезоксихолевая кислота оказывает холеретическое (желчегонное), антихолестатическое (способствует разрешению холестаза), холелитолитическое (способствует растворению холестериновых желчных камней), антилитогенное (препятствует образованию желчных камней).

Холекинетики – препараты, усиливающие отток желчи. К ним относятся холецистокинин, сульфат магния, М-холиноблокаторы, питуитрин Р, миотропные спазмолитики: папаверина гидрохлорид, но-шпа, теofilлин и др.

Отметим также, что многие из желчегонных средств обладают смешанным действием.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Гепатопротекторы – это средства, защищающие клетки печени от повреждения. Печень выполняет важнейшую роль в обезвреживании чужеродных для организма веществ. Но при этом она принимает на себя весь «удар» этих токсинов. Поэтому в определенных ситуациях (длительное лечение лекарственными препаратами, алкогольная интоксикация, гепатиты, циррозы и др.) целесообразно усилить защитные свойства гепатоцитов, для чего и применяют гепатопротекторы (табл. 10). Механизмы действия препаратов данной группы довольно разнообразны и сложны, поэтому выделим лишь основные моменты. Все гепатопротекторы способствуют стабилизации мембран клеток, усиливают синтез структурных мембранных компонентов, нейтрализуют свободные радикалы кислорода.

Липоевая кислота (Тиоктаcid) – 6,8-дитиооктановая кислота – кофeрмент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот. Улучшает энергетический метаболизм гепатоцитов. Применяется при циррозе печени по 25 мг 4 раза в день. Курс лечения 45-60 дней.

Антиоксиданты: *силимарин и эссенциале*.

Апилак и другие препараты маточного молочка и композиции на его основе предохраняют гепатоциты в условиях токсического гипоксического и радиационного повреждения, стимулируют процессы регенерации.

Таблица 10

Классификация гепатопротекторов

Группа	Препараты
Ингибиторы перекисного окисления	Эссенциале Силимарин Легалон
Желчегонные и гепатотропные средства	Лив-52 (сбор гималайских трав)
Витамины и липотропные средства	Рутин Метионин Кальция пангамат Холина хлорид

Наиболее частым видом вторичных (приобретенных) дистрофий печеночных клеток является их жировая инфильтрация (особенно при алкоголизме). для профилактики и лечения жировой дистрофии используются так называемые «липотропные» средства, к которым относятся *метионин, кальция пангамат и холина хлорид*. Эти средства способны устранять дефицит холина, с недостаточным образованием которого связаны нарушения синтеза фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейтрального жира.

Одним из наиболее современных и перспективных гепатопротекторов является *адеметионин*.

Адеметионин (гептрал) – синтетический аналог эндогенного S-аденозил-α-метионина. Гепатопротекторный эффект связан с усилением синтеза мембранных фосфолипидов (препарат является донатором метильных групп), а также с образованием из цистеина (метаболит адеметионина) глутатиона, сульфата и таурина, обладающих детоксицирующим действием (рис. 9).



Рис. 9. Механизм действия адеметионина

ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Холелитолитические средства – это средства, используемые для лечения желчекаменной болезни. Главным образом к таковым относятся хенодезоксихолевая кислота и, уже упомянутая выше, урсодезоксихолевая кислота. Механизм их холелитолитического действия основан на растворении камней в желчных протоках за счет уменьшения образования холестерина путем ингибирования микросомального фермента, участвующего в синтезе холестерина.

На основе указанных веществ получен ряд препаратов: Хенодиол, Урзофалк и др.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА

Ингибиторы протеолиза – это средства, применяемые для лечения острого панкреатита. Острый панкреатит характеризуется тем, что в условиях патологии нарушается целостность протоков поджелу-

дочной железы. Протеолитические ферменты начинают выходить наружу, и переваривают собственную ткань железы. Поэтому терапия острого панкреатита в первую очередь направлена на инактивацию протеолитических ферментов. С этой целью был синтезирован ряд препаратов, получивших название *ингибиторы протеолиза* (табл. 11).

Механизм действия этих препаратов заключается в том, что они ингибируют активность протеолитических ферментов поджелудочной железы, препятствуя ее самоперевариванию.

Таким образом, подводя итог, еще раз отметим, что лекарственные средства, влияющие на систему пищеварения, имеют колоссальное практическое значение. В настоящей лекции мы попытались представить наиболее современные лекарственные препараты, используемые для коррекции дисфункций пищеварительной системы.

Таблица 11

Ингибиторы протеолиза

Препарат	Характеристика
Пантрипин	Препарат из поджелудочной железы крупного рогатого скота
Ингитрил	Препарат из легких крупного рогатого скота
Контрикал (трасилол)	Антиферментный препарат. Ингибирует активность трипсина, калликреина, плазмина.
Гордокс	Антиферментный препарат, получаемый из поджелудочных желез убойного скота. По действию сходен с пантрипином и трасилолом.

Мы не ставили задачу перечислить все существующие препараты, это сделать невозможно, поскольку количество этих препаратов огромно, да и запоминать их нет никакого смысла. Гораздо важнее понимать принципиальные особенности каждой из групп препаратов, т.е. их механизмы действия, основные показания к применению, побочные эффекты и т.д. Надеемся, что эта лекция поможет врачам и провизорам соответствовать современному уровню знаний, необходимых в повседневной практической деятельности.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Средства, влияющие на аппетит</i>		
Настойка полыни (Tinctura Absinthii)	Внутрь 20-30 капель	Флаконы по 25 мл
Амфепрамон (Amfepramonum) (Фепранон)	Внутрь 0,025	Драже по 0,025
<i>Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка</i>		
Сок желудочный натуральный (Succus gastricus naturalis)	Внутрь 1-2 столовых ложки	Флаконы по 100 мл
Пепсин (Pepsinum)	Внутрь 0,2-0,5	Порошок
Кислота хлористоводородная (Acidum hydrochloricum dilutum)	Внутрь 10-15 капель	Флаконы по 80 мл
Пирензепин (Pirenzepinum)	Внутрь 0,05; в/м и в/в 0,01	Таблетки по 0,025 и 0,05; флаконы, содержащие по 0,01 порошка
Ранитидин (Ranitidinum)	Внутрь 0,15	Таблетки по 0,15 и 0,3
Циметидин (Cimetidinum)	Внутрь 0,2-0,4; в/в 0,2	Таблетки по 0,2; ампулы по 2 мл 10% раствора
Омепразол (Omeprazolium) (Омез)	Внутрь 0,02	Таблетки и капсулы по 0,02
Сукральфат (Sukralfatum) (Вентер)	Внутрь 1,0	Таблетки по 0,5 и 1,0; пакеты по 1,0

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Висмута трикалия дицитрат (Bismuthi trikalii dicitras) (Де-нол)	Внутрь 0,12-0,24	Таблетки по 0,12
Мизопростол (Misoprostolum)	Внутрь 0,0002	Таблетки по 0,0002
<i>Антацидные средства</i>		
Натрия гидрокарбонат (Natrii hydrocarbonas)	Внутрь 0,3-1,0	Таблетки по 0,3 и 0,5
Магния оксид (Magnii oxydum)	Внутрь 0,25-1,0	Порошок; таблетки по 0,5
Алюминия гидроксид (Aluminii hydroxydum)	Внутрь 1-2 чайных ложки в виде 4% суспензии	Порошок
Альмагель (Almagelum)	Внутрь 1-2 дозировочных ложки	Суспензия во флаконах по 170 мл
<i>Противорвотные средства</i>		
Тиэтилперазин (Thiethylperazinum) (Торекан)	Внутрь 0,0065; ректально 0,0065; в/м и в/в 0,0065-0,013	Драже по 0,0065; свечи по 0,0065; ампулы по 1 мл 0,65% раствора
Метоклопрамид (Metoclopramidum) (Церукал)	Внутрь 0,01; в/м и в/в 0,01	Таблетки по 0,01; ампулы по 2 мл 0,5% раствора
Домперидон (Domperidonum) (Мотилиум)	Внутрь 0,01-0,02	Таблетки по 0,01; суспензия для приема внутрь (0,001 мг в 1 мл) во флаконах по 100 и 200 мл
Ондансетрон (Ondansetronum) (Зофран)	Внутрь 0,002-0,004; в/в 0,008	Таблетки по 0,004 и 0,008; ампулы по 2 и 4 мл 0,2% раствора
Меклозин (Meclosinum) (Бонин)	Внутрь 0,025-0,05	Жевательные таблетки по 0,025
"Аэрон" (Aeronomum)	Внутрь 1-2 таблетки	Таблетки
<i>Слабительные средства</i>		

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Натрия сульфат (Natrii sulfas)	Внутрь 15,0-30,0 (в половинке стакана воды)	Порошок
Магния сульфат (Magnii sulfas)	Внутрь 10,0-30,0 (в половинке стакана воды)	Порошок
Масло касторовое (Oleum Ricini)	Внутрь 15,0-30,0	Флаконы по 30,0 и 50,0; капсулы желатиновые по 1,0
Бисакодил (Bisacodylum)	Внутрь, ректально 0,01	Драже и кишечнорастворимые таблетки по 0,005; свечи по 0,01
Таблетки корня ревеня (Tabulettae radidis Rhei)	Внутрь 0,5-2,0	Таблетки по 0,3 и 0,5
Экстракт крушины жидкий (Extractum Frangulae fluidum)	Внутрь 20-40 капель	Флаконы по 25 мл
Настой листьев сенны (Infusum foliorum Sennae)	Внутрь 15 мл настоя 1:10, 1:20	Измельченные листья в упаковках по 50,0
<i>Антидиарейные средства</i>		
Лоперамид (Loperamidum) (Имодиум)	Внутрь 0,004	Капсулы 0,002
<i>Желчегонные средства</i>		
Аллохол (Allocholum)	Внутрь 1-2 таблетки	Таблетки, покрытые оболочкой
"Холензим" ("Cholenzymum")	Внутрь 1 таблетку	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,6
Оксафенамид (Oxaphenamidum)	Внутрь 0,25-0,5	Таблетки по 0,25
Холосас (Cholosasum)	Внутрь 1 чайную ложку	Флаконы по 300 мл
Папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum)	Внутрь 0,04; п/к, в/м и в/в 0,02-0,04; ректально 0,02	Таблетки по 0,04; ампулы по 2 мл 2% раствора; свечи ректальные по 0,02

Лекция № 19

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Важнейшее значение в обеспечении нормального функционирования организма имеет эндокринная система. Вследствие разнообразных причин могут возникать расстройства эндокринной системы, влекущие за собой серьезные заболевания, которые нуждаются в фармакологической коррекции. С этой целью применяются лекарственные средства, обладающие гормональной активностью.

Применение гормональных средств может происходить по 4-м основным направлениям:

1. Заместительная терапия:

- инсулин при сахарном диабете;
- минералокортикоиды при болезни Аддисона;
- глюкокортикоиды при атрофии надпочечников;
- половые гормоны при гипофункции половых желез.

2. Стимуляция функции периферических желез:

- АКТГ при атрофии коры надпочечников;
- блокаторы гипоталамо-гипофизарной системы (эстрогены и др.).

3. Подавление функции периферических желез:

- стимуляция рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы (гормональные контрацептивы и др.).

4. При негормональных заболеваниях:

- глюкокортикоиды при воспалении и аллергии;
- половые гормоны при раке яичников, предстательной железы, молочных желез.

Гормоны – это биологически активные вещества, которые синтезируются в малых количествах в специализированных клетках эндокринной системы и через циркулирующие жидкости (кровь, лимфа и др.) доставляются к клеткам-мишеням, где оказывают свое модулирующее действие. Гормоны обладают рядом общих свойств: высокая биологическая активность, дистантный характер действия, строгая специфичность действия.

Все гормоны по химическому строению делятся на 3 класса:

1. Пептидные гормоны.
2. Стероидные гормоны.
3. Аминокислотные гормоны.

В зависимости от химического строения гормоны имеют принципиально разные механизмы реализации своего эффекта.

Так, пептидные гормоны, связываясь со специфическим рецептором на мембране клетки, активируют систему первичных посредников – группы ферментов, являющихся начальным звеном в каскаде биохимических реакций в клетке. К первичным посредникам относятся: аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С и др. Эти ферменты способствуют синтезу и накоплению вторичных посредников (цАМФ, цГМФ, диацилглицерол, инозитол-3-фосфат, NO и др.), которые активируют протеинкиназы, обеспечивая фосфорилирование белков, вызывающих биологические эффекты (рис. 1).

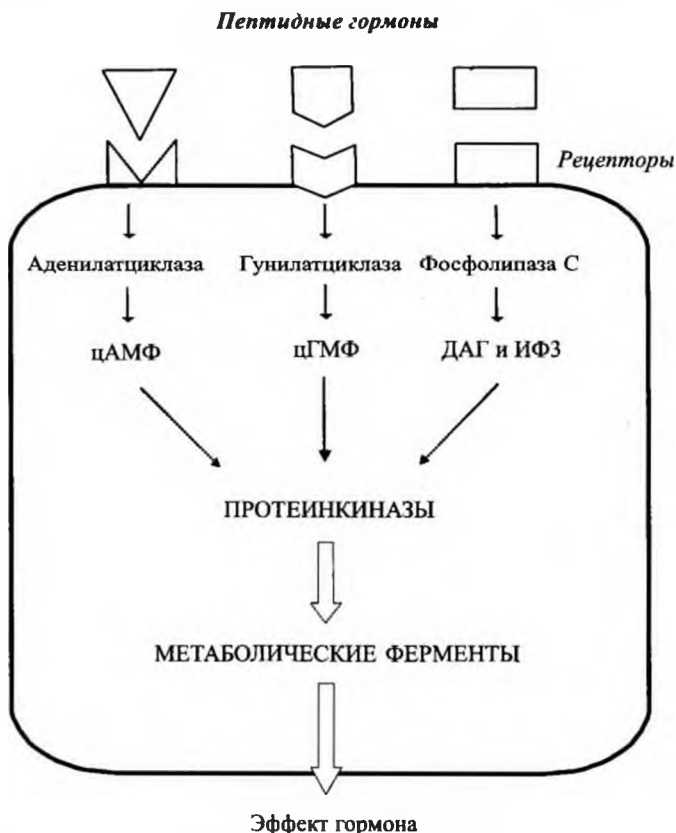


Рис. 1. Механизм действия пептидных гормонов

Стероидные гормоны, будучи липофильными соединениями, легко проникают через мембрану внутрь клетки, где взаимодействуют со специфическим цитозольным рецептором (рис. 2). В результате данного взаимодействия образуется комплекс гормон-рецептор, который транспортируется к ядру. Вблизи ядра происходит отщепление рецептора, который возвращается на исходное место в цитоплазме, а гормон, проникая в ядро, воздействует на генетический аппарат клетки. Под влиянием гормона активируется или блокируется определенный ген-мишень, что приводит к увеличению или уменьшению синтеза специфической иРНК. Эта иРНК на рибосомах инициирует синтез определенных белков, которые, попадая в кровь и лимфу, достигают органов-мишеней и оказывают метаболические эффекты.

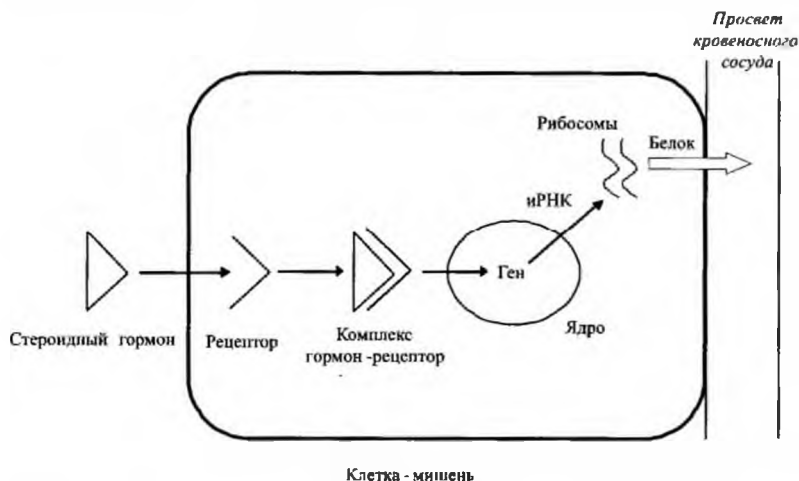


Рис. 2. Механизм действия стероидных гормонов

Для получения эффекта от гормонального средства, в основе которого лежит геномный механизм, требуется достаточно большое время, поэтому эффект будет отсроченным и наступит через несколько часов и даже суток. В то же время иногда после введения гормонального средства эффект может наступить через несколько минут. Это говорит о том, что стероидные гормоны имеют и негеномный механизм действия. Механизм негеномного действия стероидных гормонов заключается в активации мембранных рецепторов и увеличении активности вторичных посредников внутри клетки (цАМФ, цГМФ и др.), а также увеличении проницаемости ионных каналов.

Все это в конечном счете и определяет функциональное состояние клетки органа-мишени и получение фармакологического эффекта.

Похожим механизмом обладают и аминокислотные гормоны.

Эндокринная система является весьма лабильной, чутко реагируя на происходящие изменения гомеостаза. Данная лабильность обеспечивается сложными взаимоотношениями гипофиза, как с вышестоящими, так и с нижестоящими структурами. Принципиально важно, что выработка гормонов осуществляется не постоянно, а по мере надобности, т.к. это весьма энергозатратный процесс. Синтез гормонов регулируется главным образом гипоталамо-гипофизарной системой.

Гипоталамус – структура головного мозга, выполняющая ряд важнейших функций, одной из которых является выработка рилизинг-факторов. Это вещества белковой природы, одни из которых обладают активирующими свойствами (либерины), а другие – ингибирующими (статины). Рилизинг-факторы поступают в гипофиз, где активируют или блокируют синтез тропных гормонов. Эти тропные гормоны также являются пептидами и предназначены для регуляции работы определенной, подчиненной им железы-мишени, которая синтезирует конкретный эффекторный гормон (рис. 3).

Важнейшее значение в регуляции синтеза гормонов имеет принцип отрицательной обратной связи.

Рассмотрим на примере, как в организме работает этот принцип. Основным гормоном щитовидной железы является трийодтиронин, содержащий в своей структуре атомы йода. В случае повышения его концентрации в крови, происходит возбуждение специфических рецепторов в гипоталамусе (см. рисунок 3), который, стремясь нормализовать концентрацию гормона в крови, начинает вырабатывать тиреостатин. Последний блокирует выработку тиреотропного гормона в гипофизе, вследствие чего щитовидная железа не получает стимулирующих импульсов и ослабляет синтез тиреоидных гормонов. При недостатке же гормонов щитовидной железы гипоталамические рецепторы не возбуждаются, что является основанием для выработки тиреолиберина и последующей активации синтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе. Сходные иерархические взаимоотношения характерны для функционирования других желез и выработки других гормонов.



Рис. 3. Схема регуляции синтеза гормонов

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

I. Препараты гормонов гипоталамуса.

Как уже было отмечено выше, в гипоталамусе вырабатываются либерины (усиливают продукцию тропных гормонов) и статины (ослабляют ее). В настоящее время получен ряд препаратов, аналогов рилизинг-факторов, применяемых главным образом в качестве средств заместительной терапии (табл. 1).

II. Препараты гормонов гипофиза.

Гипофиз состоит из трех долей: передней, задней и маловыраженной средней. Передняя и средняя доля объединяются понятием аденогипофиз, задняя доля получила название нейрогипофиз. В аденогипофизе вырабатываются тропные гормоны: аденокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин), тиреотропный гормон, лактоотропный гормон, гонадотропные

гормоны (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий). В нейрогипофизе – окситоцин и антидиуретический гормон (вазопрессин).

Препараты гормонов гипофиза также применяются в основном в качестве средств заместительной терапии (табл. 2).

Таблица 1

Препараты гормонов гипоталамуса

Стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза (либерины)	Угнетающие высвобождение гормонов гипофиза (статины)	Препарат гормона
Гормон, стимулирующий высвобождение адренокортикотропного гормона (кортиколиберин)		
Гормон, стимулирующий высвобождение тиреотропного гормона (тиреолиберин)		Рифатируин
Гормон, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов (гонадорелин)		Гонадорелин Реупролид Нафарелин
Гормон, стимулирующий высвобождение соматотропного гормона (соматолиберин)	Гормон, угнетающий высвобождение соматотропного гормона (соматостатин)	Соматостатин (-) Октреотид (-) Серморелин (+)

Отдельного обсуждения заслуживают соматотропный гормон, антидиуретический гормон и окситоцин.

Таблица 2

Препараты гормонов гипофиза

Гормон	Функция гормона	Препарат гормона
Тиреотропный гормон	Регулирует активность щитовидной железы	Тиротропин
Адренокортикотропный гормон	Регулирует активность коркового вещества надпочечников	Кортикотропин
Соматотропный гормон	Стимулирует рост костной, соединительной, хрящевой тканей	Соматотропин
Гонадотропные гормоны (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий)	Регулируют работу репродуктивной системы	- Гонадотропин менопаузный; - Гонадропин хорионический.
Лактотропный гормон	Регулирует функцию молочных желез	Лактин
Окситоцин	Стимулирует сократительную активность миометрия	Окситоцин
АДГ	Стимулирует реабсорбцию осмотически свободной воды в дистальных канальцах почек	Вазопрессин, десмопрессин, питуитрин, адиуректрин (содержат окситоцин и вазопрессин)

Соматотропный гормон (СТГ) вызывает выраженное ускорение линейного (в длину) роста длинных трубчатых костей конечностей. Кроме того, СТГ оказывает мощное анаболическое и антикатаболическое действие, усиливает синтез белка и тормозит его распад, а так-

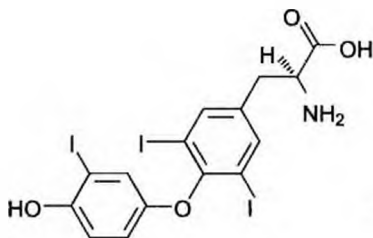
же способствует снижению отложения подкожного жира, усилению сгорания жира и увеличению соотношения мышечной массы к жировой. Именно поэтому СТГ еще называют «гормон роста». При гипопродукции СТГ развивается гипопизарный нанизм (карликовость), а при его гиперсекреции – акромегалия и гигантизм. Для коррекции нанизма применяется препарат СТГ «соматотропин». В свою очередь в лечении акромегалии и гигантизма используют соматостатин и октреотид (см. табл. 1 и 2).

Антидиуретический гормон (вазопрессин) вырабатывается в нейрогипофизе. Главной его функцией в организме является контроль реабсорбции осмотически свободной воды в дистальных канальцах почек, благодаря чему он и получил свое название. Механизм данного действия заключается в стимуляции находящихся в указанном отделе нефрона V_2 -вазопрессиновых рецепторов, приводящей к активации системы аквапоринов (AQP). Аквапорины – это специальные каналы, по которым транспортируется вода. В дистальных канальцах за транспорт воды отвечает аквапорин-2 (AQP-2).

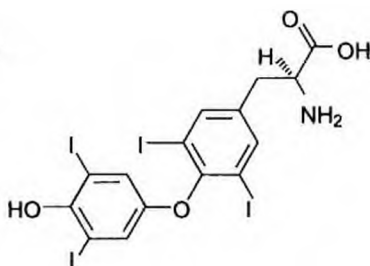
Окситоцин также вырабатывается в задней доле гипофиза и предназначен для стимуляции родовой деятельности путем усиления сократительной активности миометрия.

III. Препараты щитовидной и паращитовидных желез.

В щитовидной железе вырабатываются трийодтиронин и тетраидотиронин (тироксин). Отличительной особенностью этих гормонов является наличие в их структуре атомов йода.



Трийодтиронин



Тетрайодтиронин

Синтез тиреоидных гормонов осуществляется следующим образом (рис. 4). Поступающий с пищей йод в виде йодид- и йодат-ионов, всасывается в кровь и попадает в фолликулы щитовидной железы.

Там под действием ферментов пероксидаз он переходит из ионизированного состояния в атомарное, в котором легко взаимодействует с аминокислотой тирозином. В результате йодирования тирозина образуются гормоны, которые в фолликулах находятся в комплексе с белком тиреоглобулином. По мере надобности под действием лизосомальных ферментов этот комплекс расщепляется, и гормоны выходят в кровь.

Тиреоидные гормоны стимулируют рост и развитие организма, рост и дифференцировку тканей. Повышают потребность тканей в кислороде. Увеличивают системное артериальное давление, частоту и силу сердечных сокращений.



Рис. 4. Схема синтеза тиреоидных гормонов

Обладая катаболическим действием, они повышают уровень глюкозы в крови, усиливают глюконеогенез в печени, тормозят синтез гликогена в печени и скелетных мышцах. Усиливают также захват и

утилизацию глюкозы клетками, повышая активность ключевых ферментов гликолиза. Тиреоидные гормоны активируют липолиз (распад жира) и тормозят образование и отложение жира. Действие тиреоидных гормонов на обмен белков зависит от концентрации гормонов. В малых концентрациях они оказывают анаболическое действие, повышают синтез протеинов и тормозят их распад, вызывая положительный азотистый баланс. В больших же концентрациях тиреоидные гормоны оказывают выраженное катаболическое действие, вызывая усиленный распад белков и торможение их синтеза, и как следствие – отрицательный азотистый баланс.

При недостаточной выработке тиреоидных гормонов развивается *гипотиреоз* (*микседема, кретинизм*). Для его лечения применяют средства заместительной терапии: препараты йода (калия йодид, настойка йода и др.), L-тироксин, трийодтиронина гидрохлорид.

При избытке гормонов развивается *гипертиреоз* (*базедова болезнь*). В настоящее время для лечения гипертиреоза применяют *анти тиреоидные средства*.

Классификация анти тиреоидных средств

1) Препараты радиоактивного йода (изотоп I^{131}).

Атомы радиоактивного йода захватываются фолликулами щитовидной железы, и за счет создаваемого β -излучения разрушают их, что в дальнейшем уменьшает выработку тиреоидных гормонов.

2) Препараты, уменьшающие захват йода (перхлорат калия, $KClO_4$).

Содержащийся в препарате перхлорат-ион, будучи близким по химическим свойствам к йоду, захватывается фолликулами щитовидной железы, где хлорирует тирозин. Образуются трихлор- и тетрахлортирозин, которые не обладают биологической активностью.

3) Препараты, уменьшающие синтез тиреоидных гормонов

- тиамазол (мерказолил);
- пропилтиоурацил.

Механизм действия: ингибируют пероксидазы в фолликулах щитовидной железы, нарушая тем самым переход йода из ионизированного состояния в атомарное (см. рисунок 4). В ионизированном состоянии йод не способен взаимодействовать с тирозином. Как следствие, синтез гормонов ослабляется. Кроме того, блокируют лизосо-

мальные ферменты, препятствуя высвобождению гормонов из комплекса с тиреоглобулинами.

Препараты данной группы обладают весьма неприятным побочным действием, получившим название «зобогенный эффект». То есть на фоне их применения щитовидная железа увеличивается в размерах. Причина такого эффекта кроется в усилении выработки ТТГ по принципу отрицательной обратной связи. Под влиянием препаратов снижается концентрация тиреоидных гормонов в плазме крови, это изменение фиксируется йодными рецепторами гипоталамуса, где затем увеличивается выработка тиреолиберина. Последний попадает в гипофиз и активирует выработку ТТГ, который, по идее, должен усилить синтез T_3 и T_4 в щитовидной железе. Но в имеющихся условиях сделать он этого не может, т.к. синтез заблокирован препаратами. Поэтому для ТТГ остается лишь одна возможность хоть как-то выполнить свою задачу – стимулировать образование новых фолликулов щитовидной железы, из-за чего она и увеличивается в размерах.

4) Препараты, угнетающие продукцию тиреотропного гормона

- калия йодид;
- настойка йода;
- дийодтирозин.

В основе действия – принцип отрицательной обратной связи. Всасываясь в кровь, эти препараты повышают содержание йода, в результате чего стимулируются йод-чувствительные рецепторы в гипоталамусе, создавая ложное впечатление насыщенности крови гормонами щитовидной железы. Это приводит к выработке тиреостатина, который блокирует выработку тиреотропина в гипофизе. Синтез гормонов в щитовидной железе снижается.

**Гормональные средства,
регулирующие кальций-фосфорный обмен**

Важное место в ряду гормональных лекарственных средств занимают средства, регулирующие кальций-фосфорный обмен (табл. 3). К таковым относятся препараты *кальцитонина*, *паратгормона* и *эргокальциферола* (витамин D).

Кальцитонин – гормон, вырабатываемый фолликулами щитовидной железы. Его главная функция заключается в снижении концентрации кальция в плазме крови за счет его перераспределения в органы и ткани и в предупреждении декальцификации костей. Ле-

карственный препарат кальцитонина называется «кальцитрин». Он главным образом применяется для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, например – остеопороза. Механизм действия – увеличение содержания кальция в костной ткани, что повышает ее прочность.

Таблица 3

Гормональные средства, регулирующие кальций-фосфорный обмен

Лекарственное средство (гормон)	Транспорт Ca^{2+} и PO_4^{3-}	Биологическая роль	Применение
Кальцитрин (кальцитонин)	↑ кальцификацию костной ткани; ↓ реабсорбцию Ca^{2+} и PO_4^{3-} в почках.	Снижение концентрации кальция в крови	Заместительная терапия; остеопороз и др.
Паратгормон (паратиреоидин)	↑ декальцификацию костной ткани; ↑ реабсорбцию Ca^{2+} в почках; ↑ всасывание Ca^{2+} в кишечнике.	Повышение концентрации кальция в крови	Заместительная терапия; Спазмифиллия
Витамин D	↑ всасывание Ca^{2+} и PO_4^{3-} в кишечнике; ↑ реабсорбцию Ca^{2+} в почках; ↑ кальцификацию костной ткани;	Повышение концентрации кальция в крови	Дефицит кальция в организме

Паратиреоидин (паратгормон) вырабатывается в паращитовидных железах. Его основная функция в регуляции кальций-фосфорного обмена – поддержание необходимой концентрации кальция в крови.

Как препарат паратгормон (паратиреоидин) применяется в качестве средства заместительной терапии, а также для лечения спазмофилии (тетании) – заболевания, вызванного чрезмерным повышением концентрации ионов кальция в скелетной мускулатуре, что

чревато развитием судорог. Механизм действия: реализуя свою основную функцию (повысить концентрацию ионов кальция в крови), паратгормон извлекает кальций из мышц, где его содержание велико, и переносит в плазму крови. Концентрация кальция в скелетной мускулатуре снижается, судороги нивелируются.

Эргокальциферол (витамин D) – строго говоря, гормоном не является. Относится к жирорастворимым витаминам. Тем не менее, его роль в регуляции кальций-фосфорного обмена весьма велика, в связи с чем мы рассматриваем его в одном ряду с кальцитонином и паратиреоидином.

Основная функция эргокальциферола – увеличение концентрации кальция и фосфора в крови посредством усиления их всасывания в кишечнике и стимуляции реабсорбции кальция в почках.

Лекарственные препараты витамина D применяются при заболеваниях, связанных с дефицитом кальция в организме: рахит, остеопороз и др.

IV. Препараты гормонов поджелудочной железы.

В поджелудочной железе вырабатываются два гормона: глюкагон (α -клетками) и инсулин (β -клетками). Главная роль глюкагона состоит в увеличении концентрации глюкозы в крови, одна из основных функций инсулина, напротив, заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Препараты гормонов поджелудочной железы традиционно рассматриваются в контексте терапии очень тяжелого и распространенного заболевания – сахарного диабета. Проблема этиологии и патогенеза сахарного диабета очень сложна и многогранна, поэтому здесь мы обратим внимание лишь на одно из ключевых звеньев патогенеза, возникающее при данной патологии: нарушение способности глюкозы проникать внутрь клеток. В результате в крови возникает избыток глюкозы, а клетки при этом испытывают жесточайший ее дефицит. Страдает энергетическое снабжение клеток, нарушается метаболизм углеводов. Медикаментозное лечение сахарного диабета направлено на устранение этой ситуации.

Для понимания принципов фармакотерапии сахарного диабета и механизмов действия лекарственных средств необходимо рассмотреть регуляцию выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также его влияние на углеводный обмен.

Пусковым фактором секреции инсулина является повышение концентрации глюкозы в крови. При этом глюкоза проникает внутрь β -клеток поджелудочной железы, где распадается с образованием мо-

лекул АТФ. Это приводит к ингибированию АТФ-зависимых калиевых каналов с последующим нарушением выхода ионов калия из клетки. Возникает деполяризация клеточной мембраны, в процессе которой открываются потенциалзависимые кальциевые каналы. Ионы кальция входят внутрь клетки и, являясь физиологическим стимулятором экзотоза, активируют секрецию инсулина в кровь (рис. 5).

Инсулин, попав в кровь, связывается со специфическими мембранными рецепторами, образуя транспортный комплекс, в виде которого проникает внутрь клетки (рис. 6). Там посредством каскада биохимических реакций активирует мембранные транспортеры GLUT-4, предназначенные для переноса молекул глюкозы из крови в клетку. Попавшая в клетку глюкоза подвергается утилизации. Кроме того, в гепатоцитах инсулин активирует гликогенсинтетазу и ингибирует фосфоорилазу.

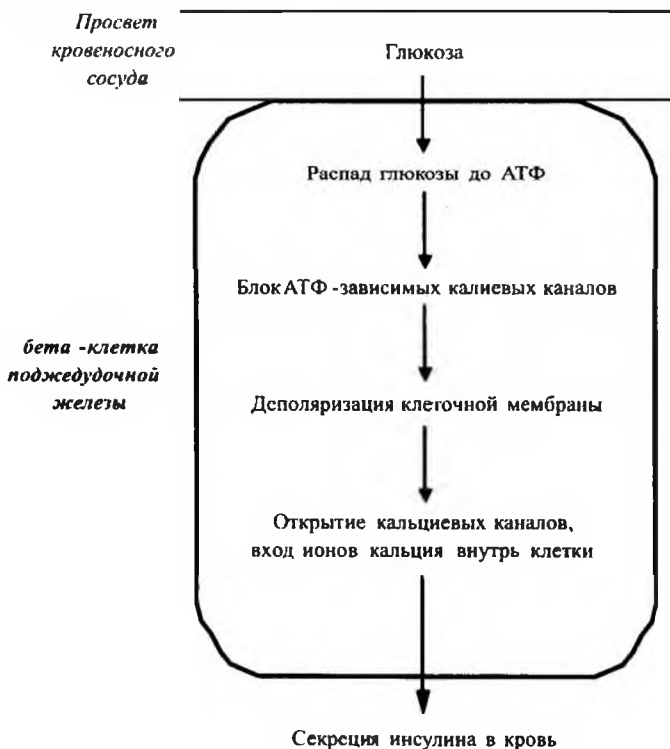


Рис. 5. Механизм регуляции секреции инсулина

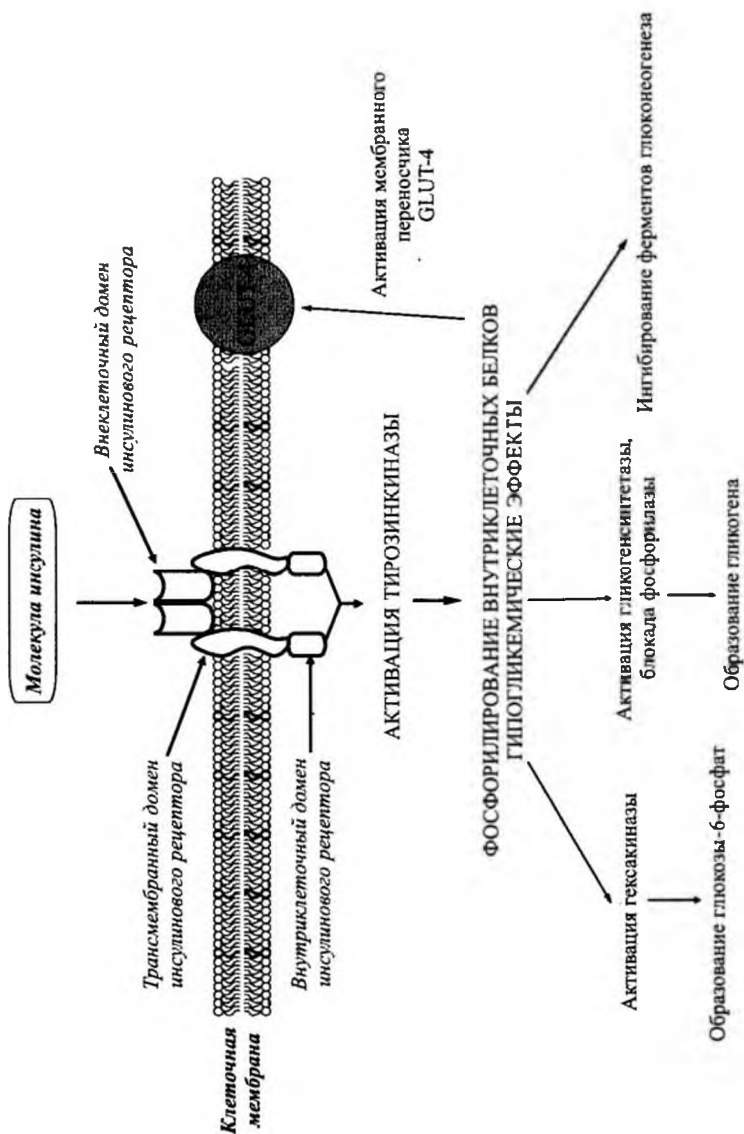


Рис. 6. Механизмы клеточного действия инсулина

В результате глюкоза расходуется на синтез гликогена, а ее концентрация в крови снижается. Параллельно активируется гексакиназа, которая активирует образование из глюкозы глюкозы-6-фосфат. Последняя метаболизируется в реакциях цикла Кребса. Следствием описанных процессов является снижение концентрации глюкозы в крови. Кроме того, инсулин блокирует ферменты глюконеогенеза (процесс образования глюкозы из неуглеводных продуктов), что также способствует снижению плазменного содержания глюкозы.

Противодиабетические средства

1. Препараты инсулина

- моносуинсулин;
- суспензия инсулина-семилонг;
- суспензия инсулина-лонг;
- суспензия инсулина-ультралонг и др.

Препараты инсулина дозируются в ЕД. Дозы рассчитываются, исходя из концентрации глюкозы в плазме крови, с учетом того, что 1 ЕД инсулина способствует утилизации 4 г глюкозы.

Механизмы действия инсулина описаны выше.

2. Производные сульфонилмочевины:

- толбутамид (бутаамид);
- хлорпропамид;
- глибенкламид (манинил);
- гликлазид (диабетон)
- глипизид и др.

Механизм действия: блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в β -клетках поджелудочной железы $\rightarrow$ деполяризация клеточных мембран $\rightarrow$ активация потенциалзависимых кальциевых каналов $\rightarrow$ вход кальция внутрь клетки $\rightarrow$ кальций, являясь естественным стимулятором экзоцитоза, увеличивает выброс инсулина в кровь (см рисунок 5).

3. Производные бигуанида – метформин (сиофор).

Механизм действия: увеличивает захват глюкозы клетками скелетной мускулатуры и усиливает ее анаэробный гликолиз.

4. Средства, понижающие резистентность тканей к инсулину – пиоглитазон.

Механизм действия: на генетическом уровне увеличивает синтез белков, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

5. Акарбоза

Механизм действия: уменьшает всасывание в кишечнике глюкозы, поступающей с пищей.

V. Препараты гормонов надпочечников

В анатомической структуре надпочечников выделяют мозговое вещество и корковое вещество.

В мозговом веществе надпочечников вырабатывается адреналин – гормон, относящийся к катехоламинам и выполняющий функцию трансмиттера (передатчика сигнала) в симпатической нервной системе (см. тему «Адренергические лекарственные средства»).

Лекарственный препарат синтетического адреналина получил название «Эпинефрина гидрохлорид». Он применяется при анафилактическом шоке, коллапсе (резкое падение артериального давления), остановке сердца, бронхоспазмах и др.

В корковом веществе надпочечников синтезируются стероидные гормоны: минералокортикоиды (клубочковая зона), глюкокортикоиды (пучковая зона), половые гормоны (сетчатая зона). Препараты минералокортикоидных гормонов подробно рассмотрены в теме «Диуретики», характеристика глюкокортикоидов рассмотрена в теме «Противовоспалительные и антиаллергические средства», а препараты половых гормонов будут рассматриваться в следующей лекции «Лекарственные средства, влияющие на репродуктивную систему».

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза</i>		
Октреотид (Octreotidum) (Сандостатин)	П/к 0,0001-0,0003	В ампулах по 0,00005-0,0001 и 0,0005; во флаконах по 0,001
Тиротропин (Thyrotropinum)	П/к и в/м 10 ЕД	Флаконы по 10 ЕД (растворяют перед применением)

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Кортикотропин (Corticotropinum)	В/м 10-20 ЕД	Флаконы по 10, 20, 30 и 40 ЕД (растворяют перед применением)
Соматотропин (Somatotropinum)	В/м по 2-4 ЕД	Во флаконах по 2-4 ЕД
Гонадотропин менопаузный (Gonadotropini menopausticum)	В/м 75-150 ЕД	Флаконы по 75 ЕД (растворяют перед применением)
Гонадотропин хорионический (Gonadotropini chorionicum)	В/м 500-3000 ЕД	Флаконы по 500, 1000, 1500 и 2000 ЕД (растворяют перед применением)
Лактин (Lactinum)	В/м 70-100 ЕД	Флаконы по 100 и 200 ЕД (растворяют перед применением)
Окситоцин (Oxytocinum)	В/в кап 5 ЕД в 500 мл 5% раствора глюкозы; в/м 0,2-2 ЕД	Ампулы по 1 мл (5 ЕД)
Питуитрин (Pituitrinum)	П/к и в/м 5 ЕД	Ампулы по 1 мл (5ЕД)
<i>Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы</i>		
Л-тироксин (L-Thyroxinum)	Внутрь 0,025-0,1	Таблетки по 0,05 и 0,1
Трийодтиронина гидрохлорид (Triiodthyronini hydrochloridum)	Внутрь 0,00001-0,00002	Таблетки по 0,00002 и 0,00005
Тиамазол (Thiamazolum) (Мерказолил)	Внутрь 0,005	Таблетки по 0,005

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Препараты, влияющие на обмен кальция и фосфора в организме</i>		
Кальцитонин (Calcitoninum) (Миакальчик)	П/к и в/м 50-100МЕ; ингаляционно 100-200МЕ	Ампулы по 1 мл (500МЕ, 100МЕ); дозированный назальный аэрозоль (1 доза-50МЕ, 100МЕ и 200МЕ)
Паратиреоидин (Parathyreoidinum)	П/к и в/м 1-2 мл	Ампулы по 1 мл (20 ЕД)
<i>Противодиабетические лекарственные средства</i>		
Инсулин (Insulinum)	П/к и в/м 4-10 ЕД	Флаконы по 5 и 10 мл (40 и 100 МЕ в 1 мл); картриджи для шприц-ручки по 1,5 и 3 мл
Толбутамид (Tolbutamidum) (Бутамид)	Внутрь 0,5-1,0	Таблетки по 0,25 и 0,5
Хлорпропамид (Chlorpropamidum)	Внутрь 0,25-0,5	Таблетки по 0,1 и 0,25
Глибенкламид (Glibenclamidum) (Манинил)	Внутрь 0,0025-0,01	Таблетки по 0,005
Глипизид (Glipizidum)	Внутрь 0,0025-0,005	Таблетки по 0,005
Метформин (Metforminum) (Сиофор)	Внутрь 0,025-0,75	Таблетки по 0,25
Акарбоза (Acarbosum)	Внутрь 0,05-0,2	Таблетки по 0,25

Лекция № 20

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Под термином *репродуктивная система* понимают комплекс анатомических структур, физиологических и биохимических процессов, отвечающих за зачатие, вынашивание, рождение и вскармливание потомства.

Репродуктивная деятельность организма находится под контролем нервной и эндокринной систем. В первую очередь, к таковым относятся гипоталамо-гипофизарная система.

Каскад гормональных реакций начинается с выработки в гипоталамусе гонадолиберина – олигопептида, состоящего из 9-10 аминокислот, который стимулирует продукцию аденогипофизом гонадотропинов: фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов.

Секреция гонадолиберина происходит не постоянно, а в виде коротких пиков, следующих друг за другом со строго определенными временными интервалами. При этом интервалы эти различны у мужчин и у женщин: в норме у женщин выбросы следуют каждые 15 мин в фолликулярной фазе цикла и каждые 45 мин в лютеиновой фазе и во время беременности, а у мужчин – каждые 90 мин.

Выработавшийся гонадолиберин поступает в переднюю долю гипофиза, где стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ. У женщин эти гормоны усиливают синтез эстрогенов, активируют созревание фолликулы и способствуют овуляции (разрыв фолликулы и выход яйцеклетки). Кроме того, они стимулируют развитие желтого тела, вызывая продукцию прогестерона.

В мужском организме гонадотропины стимулирует клетки Сертоли и сперматогенез, а также, воздействуя на клетки Лейдига в яичках, стимулирует синтез тестостерона.

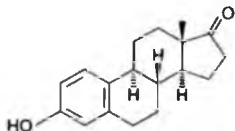
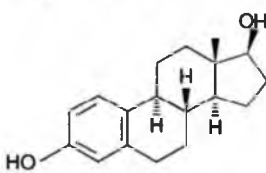
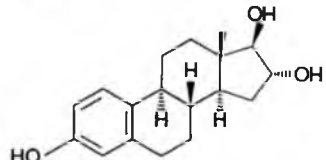
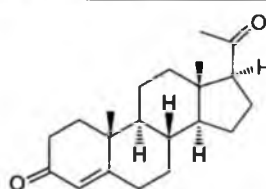
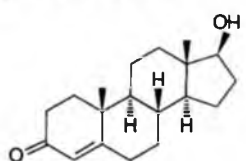
Следует также отметить, что в гипофизе синтезируются еще 2 гормона, участвующий в регуляции работы репродуктивной системы. Это лактотропный гормон (пролактин, вырабатывается в аденогипофизе), который стимулирует секреторную активность молочных желез, и окситоцин (вырабатывается в нейрогипофизе), биологическая роль которого заключается в стимуляции сокращений мускулатуры матки во время родов.

Половые гормоны

Все половые гормоны по химическому строению являются стероидами (табл. 1), в связи с чем обладают ядерной направленностью действия (см. лекцию «Гормональные лекарственные средства»). Выделяют женские половые гормоны и мужские. К первым относятся эстрогены и гестагены, а ко вторым – андрогены.

Таблица 1

Химическое строение половых гормонов

Тип гормонов	Представители	Химическая формула
Эстрогены	Эстрон	
	Эстрадиол	
	Эстриол	
Гестагены	Прогестерон	
Андрогены	Тестостерон	

К **эстрогенам** относятся эстрон, эстрадиол и эстриол. Эстрадиол синтезируется до овуляции в яичниках, желтом теле, плаценте. Эстрон и эстриол образуются в печени из эстрадиола и в периферических тканях из андрогенов.

Эстрогены обеспечивают развитие вторичных женских половых признаков и пролиферативные процессы в матке. Подготавливают матку к приему оплодотворенного яйца. Усиливают сокращения матки. Способствуют развитию молочных желез.

Гестагенным гормоном является прогестерон. Он синтезируется в яичниках, желтом теле, семенниках, корой надпочечников, плацентой из холестерина крови. Прогестерон создает условия для нормального вынашивания плода. Действует на эпителий матки, вызывая пролиферацию, что создает условия для имплантации яйцеклетки и питания плода. Стимулирует развитие плаценты.

Тестостерон – андрогенный гормон. Отвечает за развитие мужских вторичных признаков. Стимулирует рост и развитие купферовых желез (сперматогенез). Обладает анаболическим действием.

В отношении тестостерона важно отметить, что он проявляется свою биологическую активность лишь после активации, превращаясь в дигидротестостерон (рис. 1). Это происходит под действием фермента 5 α -редуктазы. Кроме того, тестостерон под влиянием ароматазы может превращаться в эстрадиол.



Рис. 1. Пути биохимического превращения тестостерона

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

1. Препараты гонадорелина:

1.1. Агонисты гонадорелина:

- Бусерелин;
- Трипторелин;
- Гусерелин.

1.2. Ингибиторы гонадорелина:

- Даназол.

2. Препараты гонадотропных гормонов гипофиза:

- Гонадотропин менопаузный;
- Гонадотропин хорионический.

3. Средства, регулирующие лактацию:

3.1. Средства, стимулирующие лактацию (лактогонные средства):

- Препараты лактотропного гормона (маммотрофин, физолактин и др.);
- Блокаторы центральных дофаминовых рецепторов (хлорпромазин и др.).

3.2. Средства, ослабляющие лактацию:

- Стимуляторы центральных дофаминовых рецепторов (бромокриптин).

4. Эстрогенные средства:

4.1. Аналоги гормонов:

- Эстрадиол;
- Эстриол;
- Эстрон;
- Этинилэстрадиол.

4.2. Негормональные средства с эстрогенной активностью:

- Гексэстрол;
- Диэтилстильбэстрол.

5. Гестагенные средства:

- Прогестерон;
- Гидроксипрогестерон;
- Левоноргестрел;
- Этистерон и др.

6. Антиэстрогенные средства:

- Кломифен;
- Тамоксифен.

7. Антигестагенные средства:
 - Мифепристон.
8. Гормональные контрацептивные средства (см. лекцию «Гормональные контрацептивные средства»).
9. Андрогенные средства:
 - Метилтестостерон;
 - Андриол;
 - Омнадрен.
10. Антиандрогенные средства:
 - 10.1. Блокаторы тестостероновых рецепторов:
 - Ципротерон;
 - Флутамид;
 - 10.2. Ингибиторы 5 α -редуктазы:
 - Финастерид.
11. Анаболические стероиды:
 - Метандиенон;
 - Нандролон;
 - Силаболин.
12. Средства, регулирующие сокращения матки:
 - 12.1. Средства, повышающие ритмические сокращения и тонус матки:
 - Окситоцин;
 - Динопрост (простагландин F_{2a});
 - Динопростон (простагландин E₂).
 - 12.2. Средства, повышающие тонус матки:
 - алкалоиды спорыньи и их производные (дигидроэрготамин и др.).
 - 12.3. Средства, снижающие сократительную активность и тонус миометрия (токолитические средства):
 - β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол и др.);
 - гестагены;
 - блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.);
 - магния сульфат;
 - ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин);
 - М-холиноблокаторы (атропина сульфат и др.).
13. Средства для коррекции эректильной дисфункции:
 - Силденафил;
 - Варденафил;
 - Тадалфил.

Фармакологическая характеристика лекарственных средств, влияющих на репродуктивную систему

1. Препараты гонадорелина.

Агонисты гонадорелина оказывают разнонаправленное влияние на организм, которое зависит от схемы назначения препарата. Так, при прерывистом введении они стимулируют выработку ФСГ и ЛГ в гипофизе, что приводит к усилению секреции половых гормонов. Такое действие используется для коррекции гипопродукции половых гормонов.

Совершенно иная цель применения агонистов гонадорелина имеет место при их постоянном введении. В этих условиях по принципу отрицательной обратной связи блокируется выработка ФСГ и ЛГ в гипофизе, что обуславливает торможение пролиферации гормон-зависимых тканей. В данном случае описываемые препараты применяются для лечения гормон-зависимых опухолей органов репродуктивной системы.

В отношении ингибитора гонадорелина даназола следует отметить, что он обладает способностью умеренно стимулировать гестагенные рецепторы в гипоталамусе. Это имитирует картину перенасыщенности гестагенами, и по принципу отрицательной обратной связи блокируется выработка гонадорелина, а затем – ФСГ и ЛГ. Поэтому даназол также используется для лечения гормон-зависимых опухолей.

2. Препараты гонадотропных гормонов гипофиза.

Гонадотропин менопаузный является заменителем фолликуло-стимулирующего гормона. Его получают из мочи женщин, находящихся в менопаузе. В этот период в организме женщины происходит инволюция яичников, что обуславливает недостаток эстрогенов. Указанное изменение воспринимается рецепторами гипоталамуса, который, пытаясь компенсировать дефицит эстрогенов, усиленно вырабатывает гонадорелин, стимулирующий секрецию ФСГ. Назначают гонадотропин менопаузный при бесплодии у женщин с гипофункцией яичников и ановуляторными циклами и при мужском бесплодии.

Гонадотропин хорионический является аналогом лютеинизирующего гормона. Его получают из плаценты беременных женщин, которая содержит большое количество гестагенов. Поэтому данный препарат используют для поддержания нормального течения беременности.

3. Средства, регулирующие продукцию лактотропного гормона.

Лекарственные средства данной группы используются для коррекции нарушений секреторной активности молочных желез. Предваряя их фармакологическую характеристику, рассмотрим механизмы регуляции работы молочных желез (рис. 2). Основным гормоном, стимулирующим лактацию, является лактотропный гормон (ЛТГ), который вырабатывается в аденогипофизе. Интенсивность продукции ЛТГ регулирует гипоталамус, секретирующий тиролиберин (стимулятор выработки ЛТГ) и дофамин (ингибитор выработки ЛТГ).

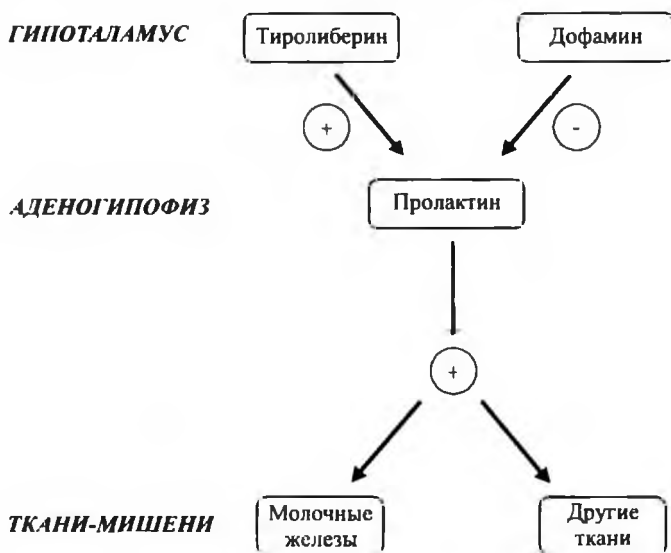


Рис. 2. Регуляция выработки лактотропного гормона (пролактина)

При снижении синтеза ЛТГ может ослабляться лактация, что негативно сказывается на грудном кормлении младенцев. В противоположной ситуации развивается галакторея – патологическое самопроизвольное истечение молока из молочных желез вне связи с процессом кормления ребенка.

Для лечения гипофункции молочных желез используются средства заместительной терапии, содержащие лактотропный гормон. Кроме того, могут применяться блокаторы центральных D_2 -дофаминовых рецепторов. Однако, учитывая их выраженное нейрореплетическое действие и возможность развития лекарственной зависимости (см. лекцию «Нейрореплетики, транквилизаторы, проти-

возпилептические средства»), назначаться они должны с большой осторожностью и строго под контролем врача.

Основным препаратом для лечения галактореи является бромокриптин, который прямо стимулирует центральные D_2 -дофаминовые рецепторы, угнетая продукцию лактотропного гормона.

4. Эстрогенные средства.

Эстрогенные средства применяются по нескольким направлениям. Во-первых, они назначаются для лечения дисменореи (нарушение нормального течения менструального цикла), а также при нарушении развития вторичных половых признаков. В данном случае их можно рассматривать как средства заместительной терапии.

Кроме того, эстрогенные препараты нашли достаточно обширное применение в комплексной терапии гормон-зависимых опухолей предстательной железы у мужчин и молочных желез у женщин, старше 60 лет. И в том, и в другом случае механизм действия эстрогенов основывается на принципе отрицательной обратной связи.

Так, при введении эстрогенов в организм мужчины имитируется картина чрезмерно высокой концентрации в крови тестостерона, поскольку по химическому строению эстрогены и андрогены очень похожи (см. табл. 1). Гипоталамус продуцирует гонадостатин, что приводит к снижению выработки гонадотропных гормонов. В результате ослабляется синтез собственного тестостерона, и опухолевые клетки лишаются гормональной «подпитки», что позволяет замедлить рост опухоли.

Примерно та же картина наблюдается при введении эстрогенов в организм женщин, старше 60 лет: создается мнимая картина большого количества прогестерона, что приводит к образованию гонадостатина и последующему уменьшению секреции ЛГ. Как следствие, ослабляется рост опухолевой ткани в молочных железах.

5. Гестагенные средства.

Гестагенные средства главным образом применяются для сохранения беременности и для профилактики выкидышей. Кроме того, их используют при лечении кровотечений в женской половой сфере, при проявлениях аменореи, чуть реже – в период климакса. Способность гестагенов подавлять продукцию лютеинизирующего гормона, вследствие чего не наступает овуляция, используют для предупреждения нежелательной беременности (см. лекцию «Гормональные контрацептивные средства»).

6. Антиэстрогенные средства.

Кломифен и тамоксифен являются блокаторами эстрогенных рецепторов. Тем не менее, между этими двумя препаратами имеется довольно существенное различие. Дело в том, что кломифен блокирует эстрогенные рецепторы в гипоталамусе, а тамоксифен – на периферии.

При действии кломифена заблокированные рецепторы гипоталамуса перестают «видеть» эстрогены в крови. Возникает ситуация, как будто бы концентрация эстрогенов резко снизилась. Естественно, гипоталамус стремится исправить эту ситуацию, срабатывает принцип отрицательной обратной связи, и продуцируется гонадорелин. Последний стимулирует выработку в гипофизе фолликулостимулирующего гормона, который усиливает секрецию эстрогенов яичниками (рис. 3). Поэтому кломифен, являясь блокатором эстрогенных рецепторов, применяется при недостатке эстрогенной функции у женщин репродуктивного возраста.

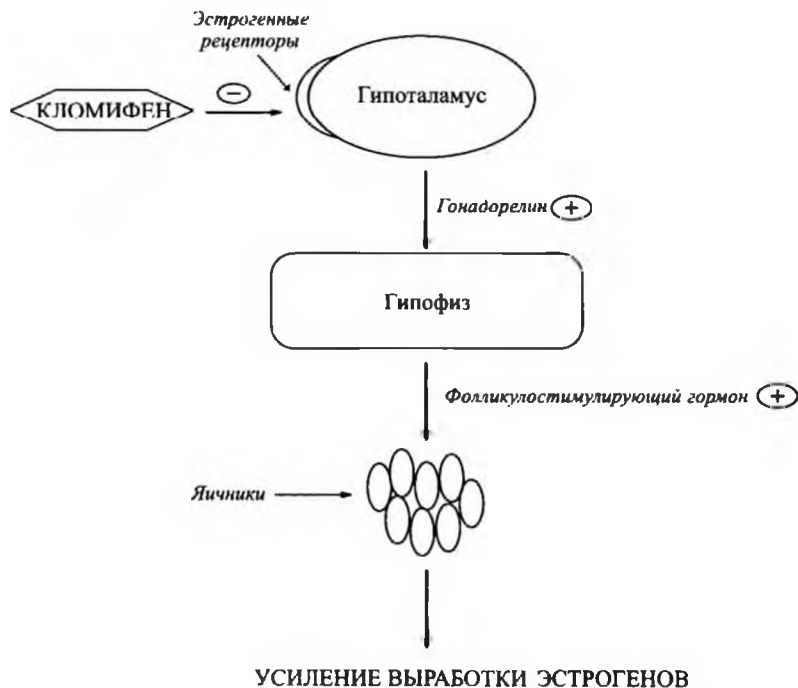


Рис. 3. Механизм действия кломифена

Тамоксифен же, блокируя эстрогенные рецепторы на периферии, может быть полезен в комплексной терапии гормон-зависимой опухоли яичников.

7. Антигестагенные средства.

Мифепристон блокирует гестагенные рецепторы, в результате чего гестагенные гормоны не могут выполнить свою функцию по поддержанию нормального течения беременности. Как следствие, повышается сократительная активность матки, плодное яйцо изгоняется из полости матки, беременность прерывается. Поэтому мифепристон используется для проведения абортов по медицинским показаниям на ранних сроках беременности (до 42 дней аменореи).

Мифепристон имеет большой период полуэлиминации и удлиняет фолликулярную фазу последующего цикла, что затрудняет его длительное использование в качестве антагониста прогестерона. Основным осложнением применения препарата могут стать сильные кровотечения, требующие врачебной помощи (в 5% случаев).

8. Гормональные контрацептивные средства (см. лекцию «Гормональные контрацептивные средства»).

9. Андрогенные средства.

Андрогенные средства применяются при недоразвитии вторичных половых признаков и ослаблении потенции у мужчин. Кроме того, они могут использоваться для лечения опухоли молочных желез и яичников у женщин.

В основе данного действия лежит принцип отрицательной обратной связи, а его механизм по своей сути идентичен применению эстрогенов в лечении рака предстательной железы (см. 4. Эстрогенные средства).

10. Антиандрогенные средства.

Антиандрогенные средства могут проявлять антагонизм тестостерону двумя путями (рис. 4). Блокаторы тестостероновых рецепторов, так же как и гормон имея стероидную структуру, проникают в ядро клеток, где конкурентно связываются с рецептором, препятствуя взаимодействию с ним активного тестостерона. Другие средства ингибируют фермент 5 α -редуктазу, нарушая образование активного дигидротестостерона. В конечном счете, и в том, и в другом случае андрогенные эффекты гормона не проявляются.

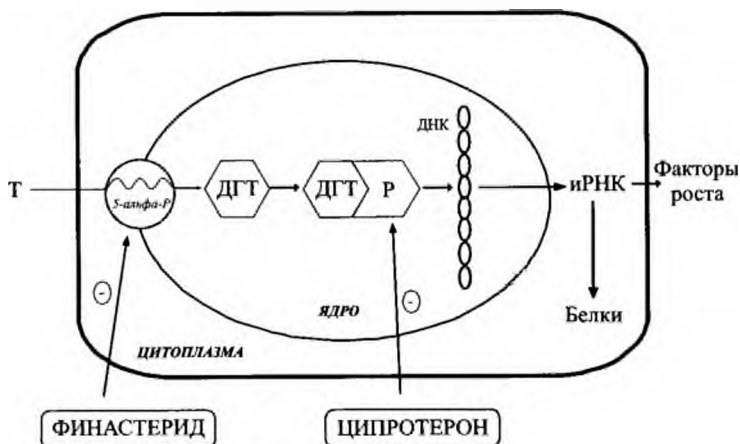


Рис. 4. Направленность действия антиандрогенных средств

Блокаторы тестостероновых рецепторов применяются для коррекции гиперандрогений у детей, маскулинизации у женщин, опухоли предстательной железы у мужчин. Ингибиторы 5 α -редуктазы с успехом нашли свое применение в лечении акне (утревая сыпь). Сегодня известно, что угри образуются вследствие гиперсекреции сала сальными железами с посредствующим присоединением инфекции. Важно, что отмеченная гиперсекреция вызвана дигидротестостероном, в связи с чем снижение его синтеза дает ощутимый лечебный эффект.

11. Анаболические стероиды.

Анаболические стероиды вошли в медицинскую практику в середине XX-го века, после того как удалось модифицировать молекулу тестостерона, сведя к минимуму его андрогенные свойства и сохранив лишь анаболическое действие.

Как лекарственные препараты анаболические средства применяют при астенических состояниях различного генеза, когда необходимо восстановить ослабленную после операций или тяжелого заболевания физическую активность.

Вместе с тем, широко известно применение анаболических препаратов в профессиональном спорте для повышения физических возможностей спортсмена. Поэтому они давно включены в список запрещенных средств и считаются допингом. В этом же контексте следует

отметить довольно весомое токсикологическое значение анаболических средств. А именно – увлечение мужчин, занимающихся спортом (причем необязательно профессиональным), анаболическими веществами приводит к гипотрофии половых желез, вплоть до импотенции и бесплодия.

В основе этого явления лежит принцип отрицательной обратной связи. Молекулы анаболических средств очень похожи по химическому строению на тестостерон. Попадая в организм, они имитируют картину повышения количества тестостерона (хотя сами андрогенной активностью не обладают). Это изменение воспринимается рецепторами гипоталамуса, что приводит к выработке гонадостатина, который подавляет продукцию гонадотропных гормонов в гипофизе. Как следствие, снижается синтез собственного тестостерона, что и приводит к гипотрофии половых желез, импотенции и бесплодию.

12. Средства, регулирующие сокращения матки.

Сократительная активность и тонус миометрия находятся под контролем нейрогуморальных систем. В гладкой мускулатуре матки находятся М-холинорецепторы, α - и β_2 -адренорецепторы. Возбуждение М-холинорецепторов и α -адренорецепторов вызывает стимуляцию сократительной активности матки, а β_2 -адренорецепторов – угнетение. Кроме того, существенное стимулирующее влияние на сократительную активность миометрия оказывают эстрогены, окситоцин и простагландины. Противоположным эффектом обладает прогестерон.

Для регуляции сократительной активности миометрия применяется ряд лекарственных средств. Так, для стимуляции родовой деятельности используют окситоцин и препараты простагландинов. Они вызывают физиологическое (ритмическое) увеличение сократимости матки с расширением ее шейки. Следует также отметить, что окситоцин и динопрост отчетливо повышают тонус бронхиальных мышц, что особенно выражено у больных бронхиальной астмой. В то же время, динопростон, напротив, расширяет бронхи. Поэтому для стимуляции родов у женщин, страдающих бронхиальной астмой, используют динопростон.

Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия, используют главным образом для остановки маточных кровотечений, но не для стимуляции родов (из-за возможной асфиксии пло-

да). Принцип их действия заключается в стойком повышении тонуса миометрия и вследствие этого механическом сжатии мелких сосудов.

Токолитические средства применяют для профилактики выкидышей и задержки преждевременного наступления родов. Механизмы действия каждой из подгрупп соответствует механизмам регуляции сокращений матки. Добавим лишь, что в последнее время в акушерской практике с успехом используется индометацин, который оказывает свое токолитическое действие за счет ингибирования синтеза простагландинов.

13. Средства для коррекции эректильной дисфункции.

Эректильная дисфункция – расстройство половой функции, в результате которого мужчина не может достигать увеличения объема полового члена, его отвердения и выпрямления, а также поддерживать эрекцию полового члена на время, достаточное для совершения полового акта в полном объеме.

Эректильная дисфункция может быть вызвана различными причинами, как органическими (различные урологические заболевания, поражения расположенных в коре головного мозга центров регуляции половых функций и др.), так и психогенными (невроз, невротическое состояние при различных заболеваниях, депрессия и др.), причем психогенные причины встречаются гораздо чаще. В этой связи медикаментозная коррекция эректильной дисфункции в первую очередь подразумевает ликвидацию причины расстройства путем применения препаратов, влияющих на ЦНС (антидепрессанты, психостимуляторы и др.).

Тем не менее, широкое распространение в медицине получили средства патогенетической терапии импотенции – ингибиторы фосфодиэстеразы V типа.

Известно, что эрекция наступает под влиянием факторов возбуждения, которые стимулируют продукцию NO в кавернозном теле (рис. 5). Это последовательно приводит к активации гуанилатциклазы, накоплению цГМФ, расширению сосудов малого таза, кровенаполнению кавернозного тела, увеличению объема полового члена, его отвердению и выпрямлению.

Лекарственные средства описываемой группы ингибируют фермент фосфодиэстеразу V типа, что приводит к накоплению цГМФ и расширению сосудов малого таза с последующей эрекцией (рис. 5).



Рис. 5. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-V

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Эстрогенные препараты</i>		
Эстрадиола дипропионат (Oestradioli dipropionas)	В/м 0,001 1 раз в 3-5 дней	Ампулы по 1 мл 0,1% масляного раствора
Эстрон (Oestronum)	В/м 5000-10000 ЕД	Ампулы по 1 мл 0,05% и 0,1% масляных растворов (5000 и 10000 ЕД в 1 мл)
<i>Антиэстрогенные препараты</i>		
Кломифена цитрат (Clomipheni citratis)	Внутрь 0,05-0,15	Таблетки по 0,05
<i>Гестагенные препараты</i>		
Прогестерон (Progesteronum)	В/м 0,005-0,015	Ампулы по 1 мл 1% и 2,5% масляных растворов
<i>Антигестагенные препараты</i>		
Даназол (Danazolium)	Внутрь 0,1-0,4	Капсулы по 0,1 и 0,2
<i>Андрогенные препараты</i>		
Тестостерона пропионат (Testosteroni propionas)	В/м 0,01-0,25	Ампулы по 1 мл 1% и 5% масляных растворов
Метилтестостерон (Methyltestosteronum)	Сублингвально 0,005-0,02	Таблетки по 0,005 и 0,01
<i>Антиандрогенные препараты</i>		

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Финастерид (Finasteridum)	Внутрь 0,005	Таблетки по 0,005
<i>Анаболические стероиды</i>		
Нандролон деканоат (Nandroloni decanoas) (Ретаболил)	В/м 0,025-0,05 1 раз в 2-3 нед	Ампулы по 1 мл 5% масляного раствора

Лекция № 21

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Сегодня, пожалуй, вряд ли можно встретить в развитых странах такого человека, который в независимости от рода его занятий не был бы знаком с термином «планирование семьи». Согласно современному определению планирование семьи – это комплекс социальных, медицинских и информационно-образовательных мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья населения, профилактику болезней, передающихся половым путем, защиту первой беременности, снижение количества аборт и формирование безопасного сексуального поведения. Важнейшим элементом данного комплекса является контрацепция.

Согласно общепринятой в науке терминологии, **контрацепция** – это комплекс мер и средств, используемых для предотвращения зачатия и предупреждения нежелательной беременности.

Известно несколько способов контрацепции:

1. **Физиологический** – предусматривает определение периода созревания яйцеклетки и воздержание в этот период от половых актов или использование контрацептивных средств.
2. **Биологический** – подразумевает гормональное воздействие на овуляцию.
3. **Химический** – предусматривает использование веществ, губительно действующих на сперматозоиды.
4. **Механический** – характеризуется использованием средств, создающих механическую преграду для проникновения сперматозоидов в шейку матки.

Наиболее распространенным в настоящее время является биологический метод контрацепции. Именно он подразумевает использование гормональных контрацептивов, в связи с чем проблема медицинского применения этих препаратов нуждается в должном уровне осведомленности как врачей, так и провизоров.

История применения гормональных контрацептивных средств (ГКС) берет свое начало с 1960 года, когда американский ученый G.Pincus синтезировал прогестерон из корней мексиканского винограда и продемонстрировал его контрацептивные свойства на мышцах и крысах. Это событие по праву считается одним из важнейших среди медицинских открытий XX века. С тех пор интенсивность исследова-

ний в данной области с каждым годом только нарастает, появляются все новые и новые препараты, совершенствуются схемы их применения, расширяется перечень терапевтических и побочных эффектов. Все это значительно повышает уровень требований, предъявляемых к квалификации медицинских работников, но в то же время существенно увеличивает их возможности.

Обсуждение проблем гормональной контрацепции необходимо начать с принципиальных моментов. Следует четко представлять, что гормональная контрацепция подразумевает применение лекарственных препаратов в первую очередь женщиной, поэтому в качестве лекарственных средств используются синтетические аналоги женских половых гормонов – эстрогенов и гестагенов (прогестерона), структура которых близка к натуральным, но активность при этом значительно выше благодаря их меньшей способности окисляться в организме. Для примера – активность синтетических гестагенов выше естественных аналогов от 80 до 300 раз. Несколько забежав вперед, отметим, что на практике это позволило уменьшить дозу эстрогенов, входящих в состав ГКС, в 3-5 раз, а гестагенов в 5-20 раз.

Для лучшего понимания особенностей механизмов действия ГКС необходимо кратко напомнить физиологию менструального цикла. Менструальный цикл (МЦ) – это сложный физиологический процесс, главная задача которого – обеспечить развитие яйцеклетки, необходимое для наступления беременности. В идеале МЦ длится 28 дней, но эти сроки могут несколько изменяться в зависимости от индивидуальных особенностей женского организма. Менструальный цикл имеет две фазы, которые называются фолликулиновая (или пролиферативная) и лютеиновая (или секреторная). Фолликулиновая фаза начинается с 1-го дня МЦ и длится 13-15 дней. В эту фазу происходит созревание фолликула, содержащего яйцеклетку. Отметим, что рост фолликула контролируется эстрогенами, вырабатываемыми в яичниках. Затем созревший фолликул разрывается, и из него выходит готовая к оплодотворению яйцеклетка. Этот процесс называется овуляцией и обычно он наступает между 13 и 15 днями. В дальнейшем на месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело и с этого момента начинается лютеиновая фаза МЦ. Желтое тело активно продуцирует гестагенный гормон – прогестерон, а синтез эстрогенов в этот период значительно ослабляется. Под влиянием прогестерона изменяется структура слизистой оболочки матки, которая становится подготовленной к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. В

случае, если беременность не наступает, функциональный слой эндометрия отторгается, наступает менструация.

Все современные ГКС в качестве эстрогенного компонента (ЭК) содержат *этинилэстрадиол*, а гестагенный компонент (ГК) может быть представлен разными средствами, но чаще всего используется *левоноргестрел*. Помимо левоноргестрела гестагенный компонент может быть представлен следующими средствами.

- 1) Норгестимат – в печени превращается в левоноргестрел, имеет менее выраженное гестагенное действие.
- 2) Дезогестрел – имеет биодоступность 76%. В печени метаболизируется в 3-кето-дезогестрел. Имеет слабое андрогенное действие и не изменяет толерантность к глюкозе, в связи с чем более показан молодым женщинам.
- 3) Гестоден – биодоступность составляет 100%, является наиболее эффективным контрацептивным веществом.

В настоящее время существует более 50 видов сочетаний эстрогенного и гестагенного компонентов, которые в зависимости от вида сочетания и дозы могут оказывать на организм женщины преимущественно эстрогенный, гестагенный, андрогенный и анаболический эффекты, в связи с чем ГКС используются не только как противозачаточные средства, но и как средства для лечения некоторых гормональных заболеваний.

Следует подчеркнуть, что контрацептивный эффект определяется прежде всего гестагенами, а эстрогены включены в состав ГКС главным образом для поддержания нормального гормонального фона в организме женщины. Принципиальный механизм контрацептивного действия можно представить следующим образом. В процессе приема ГКС в крови резко возрастает концентрация этинилэстрадиола и левоноргестрела, т.е. веществ, обладающих гормональной активностью. Далее левоноргестрел, попадая с током крови в гипоталамус, стимулирует там специфические гестагенные рецепторы, срабатывает принцип «отрицательной обратной связи», и в гипоталамо-гипофизарной системе ослабляется выработка гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), в результате чего подавляется овуляция. На этом фоне в организме женщины происходят следующие изменения:

- яичники уменьшаются в размерах, секреция эстрогенов снижается в 2 раза;
- эндометрий подвергается регрессии, что препятствует имплантации яйцеклетки;

- снижается содержание сиаловой кислоты в слизи цервикального канала, что снижает двигательную активность сперматозоидов;
- изменяется структура эпителия слизистой оболочки влагалища, что может привести к инфекционным поражениям.

В результате описанных изменений репродуктивная функция подавляется, и беременность не наступает.

Наиболее применяемыми ГКС на современном этапе развития медицины являются следующие препараты:

I. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (имеют соотношение ЭК и ГК 1:50; 1:25; 1:20; 1:10).

В свою очередь данная группа подразделяется на несколько подгрупп:

- 1) *Монофазные препараты* – содержат в одной таблетке определенные, постоянные дозы эстрогенов и гестагенов (представлены одним видом таблеток).

Эти препараты применяют внутрь по 1 таблетке ежедневно, начиная с 5 дня менструального цикла, в течение 21 дня. Эффект наступает чаще всего после приема 14 таблеток. Таблетки следует применять в одно и то же время (желательно вечером после еды), причем промежутки между приемами не должны превышать 30 часов. После принятия всех таблеток необходим семидневный перерыв, после которого прием продолжается по той же схеме. Добавим, что помимо основной цели применения данные средства еще используются для лечения аменореи, климактерического синдрома и др. гормональных нарушений.

Несмотря на достаточно высокую эффективность монофазных ГКС, их применение в настоящее время ограничено, т.к. они имеют ряд довольно серьезных побочных эффектов. К таковым относятся:

- повышение артериального давления;
- нарушение липидного обмена;
- нарушение функции печени;
- тромбозмболические осложнения;
- латентный сахарный диабет.

Данные побочные эффекты определяются в первую очередь относительно высоким содержанием в указанных препаратах эстрогенов.

Таким образом, монофазные ГКС можно признать несколько устаревшими, хотя их производство и сбыт на фармацевтическом рынке по-прежнему находятся на высоком уровне.

Более современными ГКС являются двухфазные и трехфазные препараты.

2) Двухфазные ГКС – содержат разные количества ЭК и ГК в одной таблетке (представлены двумя видами таблеток).

Принципиальная идея двухфазности заключается в том, что в первую стадию приема препарата, которая соответствует пролиферативной фазе менструального цикла, используются таблетки I типа, содержащие большие количества эстрогенов и меньшие дозы гестагенов. Во вторую стадию, соответствующую уже секреторной фазе менструального цикла, принимаются таблетки II типа, в которых соотношение ЭГ и ГК меняется с точностью до наоборот – больше гестагенов и меньше эстрогенов. Это сделано для того, чтобы прием ГКС, который может длиться несколько месяцев и даже лет, максимально соответствовал физиологическим колебаниям выработки гормонов в организме женщины на протяжении менструального цикла. Как уже было сказано выше, в пролиферативную фазу цикла вырабатывается больше эстрогенов, а в секреторную – гестагенов.

В настоящее время на фарм. рынке встречается только один препарат из данной группы – Антеовин. Таблетки I типа в упаковке антеовина обычно представлены в количестве 10 штук и имеют белый цвет. Они содержат 50 мг этинилэстрадиола и 50 мг левоноргестрела. Таблетки II типа содержат уже 50 мг этинилэстрадиола и 125 мг левоноргестрела. Эти таблетки имеют розовый цвет, а их количество в упаковке – 11 штук.

3) Трехфазные ГКС – содержат разные количества ЭК и ГК, соотношение которых меняется на протяжении курса терапии уже трижды (представлены тремя видами таблеток).

Таблетки I типа имеют фиолетовый цвет, в упаковке представлены в количестве 6 штук, содержат 30 мкг этинилэстрадиола и 50 мкг левоноргестрела. Они обеспечивают необходимый уровень эстрогенов и гестагенов в фолликулиновую стадию.

Таблетки II типа имеют розовый цвет, их в упаковке 5 штук. Они увеличивают количество эстрогенов и гестагенов, подавляя тем самым пик овуляции, но поддерживая при этом рост эндометрия. Содержат 40 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг левоноргестрела.

Таблетки III типа оранжевого цвета, их количество – 10 штук. Стимулируют секрецию эстрадиола и прогестерона в лютеиновую

фазу, что достигается наличием в каждой таблетке 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела.

Двух- и трехфазные ГКС применяются с 1-го дня МЦ в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Этот перерыв необходим для того, чтобы в крови снизился уровень эстрадиола, произошло отторжение эндометрия, и возникла менструальноподобная реакция. Фазные ГКС показаны в первую очередь лицам старше 35-40 лет, которым прием монофазных средств нежелателен из-за появления побочных реакций, и в возрасте до 18 лет, когда еще недостаточно стабильны параметры менструального цикла.

Преимущества двух- и трехфазных ГКС:

- мягкое действие на гипоталамо-гипофизарную систему за счет малых доз эстрогенов и гестагенов;
- меньшая вероятность развития побочных реакций (в частности меньше влияют на обмен липидов и свертываемость крови);
- обеспечивают уровень эстрогенов и гестагенов в крови, соответствующий нормальным физиологическим колебаниям на протяжении МЦ;
- гестагенный компонент левоноргестрел оказывает прямое действие на яичники и подавляет синтез прогестерона, изменяет состав цервикальной слизи и структуру эндометрия, усиливая тем самым контрацепцию.

Фазные ГКС обеспечивают практически 100% контрацепцию, но при этом после их отмены репродуктивная функция полностью восстанавливается. Период восстановления зависит от длительности применения и может составлять несколько месяцев.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся преимущества, эти средства могут вызывать побочные явления, особенно в первые 1-2 месяца применения.

Наиболее типичные побочные реакции:

- рвота;
- повышение массы тела (не более 3 кг);
- огрубение молочных желез;
- тромбозмболии;
- повышение свертываемости крови;
- артериальная гипертензия (примерно у 2,5-6% пациенток);
- латентный сахарный диабет;
- холестатическая желтуха и желчнокаменная болезнь;
- изменение уродинамики верхних мочевыводящих путей (что примерно в 10% случаев приводит к развитию нефрита);

- бактериальные и грибковые кольпиты (т.к. стероиды снижают рН влагалищного содержимого).

В связи с высокой вероятностью развития побочных эффектов длительность приема ГКС не должна превышать более двух лет.

Абсолютными противопоказаниями для приема комбинированных ГКС являются:

- тромбофлебиты;
- тромбозмболии;
- острый гепатит;
- хронические заболевания печени и желчных путей;
- гипертоническая болезнь;
- сахарный диабет.

II. Комбинированные эстроген-антиандрогенные средства.

Содержат комбинацию из двух веществ: этинилэстрадиола и антиандрогенного средства ципротерон. В настоящее время группа представлена на рынке одним препаратом – «Диане-35». Он представляет собой драже, содержащее 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата.

Механизм контрацептивного действия основан на двух факторах. Во-первых, этинилэстрадиол сохраняет высокую вязкость шейной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов в полость матки. А во-вторых, ципротерон, блокируя андрогенные рецепторы в гипоталамусе, подавляет секрецию гонадотропных гормонов, препятствуя тем самым возникновению овуляции. Важной особенностью ципротерона является тот факт, что он конкурентно связывается с андрогенными рецепторами сальных желез и волосяных фолликулов и уменьшает продукцию сала, что снижает проявления угревой сыпи. В связи с указанными особенностями «Диане-35» показан для контрацепции у женщин с проявлениями андрогенизации, а также для лечения андрогензависимых гиперандрогенных заболеваний у женщин, таких как гирсутизм, угревая сыпь и т.д.

Способ дозирования препарата «Диане-35»: внутрь по 1 драже в сутки, начиная с первого дня цикла, в течение 21 дня, после чего перерыв 7 дней. У женщин с явлениями гирсутизма данный препарат можно сочетать с антиандрогенным средством «Андрокур».

Из других особенностей препарата следует выделить несовместимость с барбитуратами, т.к. последние усиливают метаболизм действующих компонентов «Диане-35» в печени, и, следовательно, эффективность контрацепции снижается.

III. Препараты, содержащие микродозы гестагенов (чистые гестагены). Их еще называют Мини-пили.

В этих препаратах в качестве действующего компонента содержатся только гестагены, доза которых варьирует от 300 до 500 мкг. Прием ведут, начиная с 1-го дня цикла, непрерывно в течение 6-12 месяцев. Промежуток между приемами не должен превышать 24 часов, в противном случае надежность контрацепции уменьшается. После отмены препарата репродуктивная функция восстанавливается через 3 месяца.

Механизмы действия Мини-пили:

- изменяют состав и количество цервикальной слизи, увеличивая при этом ее вязкость, что препятствует проникновению сперматозоидов в матку;
- задерживают транспорт яйцеклетки по маточным трубам;
- препятствуют имплантации яйцеклетки в эндометрий.

Препараты данной группы предназначены для женщин, которым противопоказано назначение комбинированных контрацептивов в силу того, что имеющийся у последних эстрогенный компонент может вызывать тромбоэмболические осложнения и др. нежелательные явления. Побочные эффекты Мини-пили менее существенны, наиболее неприятный из них – частые межменструальные кровянистые выделения, что и ограничивает их применение.

IV. Посткоитальные средства.

Данные препараты применяют в первые 24-48 часов после полового акта. Они содержат высокие дозы эстрогенов или гестагенов (чаще), которые превышают дозы этих веществ в комбинированных ГКС почти в 50 раз и составляют в среднем 2-5 мг.

Механизм действия у посткоитальных средств аналогичен таковому для Мини-пили, но изменения со стороны половых органов и яичников из-за очень высокой дозы гормонов выражены значительно сильнее, поэтому они предназначены для женщин, живущих половой жизнью не чаще 1 раза в неделю.

Побочные явления у препаратов данной группы обычно возникают через 2-3 дня после приема и заключаются в появлении тошноты, маточных кровотечений, аменореи.

V. Пролонгированные (депонированные) средства.

Эти средства еще называют препараты-депо, к ним относятся:

- подкожные имплантанты;
- внутримышечные инъекции;

- внутриматочные контрацептивные средства.

Препараты данной группы состоят из гестагенов и некоторых других веществ, обуславливающих их медленную резорбцию в организм. Они вводятся в виде имплантантов, а также в виде специальных влагалищных колец и высокомолекулярных соединений, содержащих гестагены пролонгированного действия.

Механизм контрацептивного действия пролонгированных препаратов такой же, как и у комбинированных ГКС, т.е. он основан на подавлении секреции гонадотропных гормонов.

Некоторые препараты данной группы:

- 1) Депо-провера – суспензия для внутримышечного введения, содержащая в 1 мл 0,15 мг гидроксипрогестерона.
- 2) Мирена – представляет собой Т-образный полиэтиленовый стержень, содержащий 52 мг левоноргестрела, скорость высвобождения которого составляет 20 мкг в сутки. Левоноргестрел, высвобождаясь, поступает в матку, где оказывает свои эффекты: предотвращает пролиферацию эндометрия, препятствует имплантации яйцеклетки, частично всасываясь, подавляет овуляцию. Спираль вводят в полость матки на 4-6 день менструального цикла на срок до 5 лет.
- 3) Норплант – силикатовые капсулы для подкожной имплантации, содержащие в качестве действующего вещества левоноргестрел. Вводят на срок до 5 лет.

В дополнение к изложенному материалу следует кратко охарактеризовать химический способ контрацепции, который имеет ряд отличительных особенностей по сравнению с биологическим.

Химический способ контрацепции предусматривает использование спермицидов, т.е. химических веществ, которые инактивируют сперматозоиды во влагалище до того, как они успевают проникнуть в верхние отделы полового тракта.

Спермицидные вещества по химической природе представляют собой сурфактанты – поверхностно активные вещества (ПАВ), которые разрушают клеточные мембраны сперматозоидов. Исключением в этом ряду является препарат А-деп-53, который в качестве спермицида содержит ингибитор ферментов. Правда, данный препарат на фармацевтическом рынке Российской Федерации пока не встречается, однако, учитывая его эффективность, необходимо знать особенности его действия.

Гормональные контрацептивные средства

Комбинированные эстроген-гестагенные ГКС			Мини-пили	Пост- коитальные	Пролонгиро- ванные фор- мы и ВМС	Комбинирован- ные эстроген- антиандрогенные средства
Монофазные	Двухфазные	Трёхфазные				
Микрогенон Минизистон Ригевидон Нон-овлон Фемоден Марвелон Мереилон Новинет Регулон Демулен Логест Овидон Ригевидон Силест	Антеовин	Триквилар Тризистон Три-регол Триновум	Континуин Микролют Эксклютон Фемулен Примолу-нор Оврет Микронон Неогест Микровал	Постинор	Норплант Мирена Депо-провера	Диане-35

Наиболее часто встречающимися спермицидными веществами являются: ноноксинол-9, октоксинол-9, менфегол, которые широко представлены в различных препаратах.

Все спермицидные препараты могут применяться в виде 8 вагинальных лекарственных форм:

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| – гели; | – таблетки; |
| – пасты; | – свечи пениющиеся; |
| – пены (аэрозоли); | – пленки растворимые; |
| – свечи растворимые; | – губки. |

а также средства для смазки презервативов.

Некоторые препараты данной группы:

- 1) Фарматекс – противозачаточный препарат для местного (вагинального) применения. Оказывает спермицидное и антисептическое действие. Спермицидный эффект обусловлен присутствием в составе действующего вещества бензалконий, который повреждает мембраны сперматозоидов, в результате чего происходит отрыв головки сперматозоида от жгутика и дальнейшее разрушение, обуславливающее неспособность сперматозоида к оплодотворению. Фарматекс выпускается в виде вагинальных таблеток (вводят за 10 минут до полового акта, действует 3 часа), вагинальных свечей (вводят за 5 минут до полового акта, действует 4 часа), вагинального крема (вводят немедленно после полового акта, действует 10 часов), вагинального тампона (вводят немедленно после полового акта, действует 24 часа, после чего его необходимо извлечь).
- 2) Жинофильм – интравагинальная пленка, содержащая ноноксинол. Ноноксинол снижает поверхностное натяжение липидной мембраны сперматозоида и необратимо парализует его движения. Препарат также оказывает антисептическое действие. Пленку вводят во влагалище за 10-15 минут до полового акта, действие начинается через 15 минут и продолжается 2 часа. Резорбтивного действия не оказывает.
- 3) Патентекс-оваль – вагинальные свечи, содержащие ноноксинол. Вводят во влагалище за 10 минут до полового акта.

Добавим, что спермицидные средства имеют важное положительное свойство, не связанное с контрацептивным эффектом – они обладают способностью подавлять передачу половым путем ряда инфекционных заболеваний.

Лекция № 22

АНТИБИОТИКИ

Лечение инфекционных заболеваний и сегодня является одной из глобальных проблем современной медицины, хотя именно здесь достигнуты наиболее значимые успехи. Сегодня найдены способы борьбы с такими особо опасными инфекциями как оспа, чума, холера, уносившими в былые времена больше жизней, чем самые кровопролитные войны. Возбудителями инфекционных заболеваний могут быть вирусы, бактерии, простейшие и грибы. Попадая в организм человека, они оказывают на него многогранное патогенное воздействие, так что без применения лекарственной терапии победить инфекцию часто бывает просто невозможно. Губительное действие лекарственных препаратов на инфекционное начало определяется термином «химиотерапия». Важно, чтобы химиотерапевтическое средство избирательно повреждало возбудителя инфекционного заболевания, не причиняя вреда организму человека (*макроорганизму*). Далеко не всегда этого удается достичь, однако попытки создать идеальные химиотерапевтические средства не прекращаются.

Существует ряд основных принципов лечения инфекционных болезней. Среди них:

1. Непосредственное воздействие на инфекционное начало (этиотропное лечение).
2. Обезвреживание токсинов возбудителей инфекционных заболеваний.
3. Воздействие на отдельные звенья патогенеза развившегося заболевания (патогенетическая терапия).
4. Повышение реактивности (сопротивляемости) макроорганизма.
5. Воздействие на симптомы заболеваний (симптоматическое лечение).

Успех лечения инфекционных заболеваний невозможен без соблюдения следующих правил противомикробной терапии:

- а) Лечение необходимо начинать как можно раньше, когда микроорганизмы наиболее чувствительны к химиотерапевтическим средствам.
- б) При выборе лекарственного средства учитывать чувствительность к нему микроорганизмов. Зачастую с целью как можно более раннего начала лечения приходится назначать

препарат до определения вида возбудителя и его чувствительности. Это – *эмпирическое лечение*.

в) Режим дозирования должен обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного средства в биологических тканях и жидкостях. С этой целью в начале лечения иногда дают ударную дозу, превышающую последующие. По той же причине необходимо *соблюдать кратность применения препарата* и принимать его *непрерывно* в течение всего курса лечения.

г) Соблюдение *оптимального курса лечения*.

д) Значительную роль играет выбор рационального *пути введения противомикробных средств*.

Эпохальным событием в истории борьбы с инфекционными заболеваниями, наряду с открытием вакцинации, стало появление антибиотиков. Оказалось, что вещества, продуцируемые актиномицетами (лучистые грибы), плесневыми грибами и некоторыми бактериями, могут воздействовать на другие формы микроорганизмов, подавляя их размножение (*бактериостатический эффект*), либо вызывая их гибель (*бактерицидный эффект*). Таким образом, *антибиотики* – это вещества биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы. Антибиотики существенно отличаются по *спектру антимикробного действия* (активность в отношении определенных видов возбудителей). Так, биосинтетические пенициллины и макролиды действуют преимущественно на грамположительные бактерии, а полимиксины – на грамотрицательные микроорганизмы. Антибиотики широкого спектра действия (тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, хлорфеникол) эффективны против большинства видов бактерий.

Здесь следует отметить, что нерациональное применение антибактериальных средств широкого спектра действия влечет за собой гибель значительной части нормальных симбионтов, чувствительных к препарату, и бурное размножение резистентной к нему флоры. Возникающие качественные и количественные изменения видового состава микрофлоры кожных покровов и слизистых оболочек лежат в основе *дисбактериоза*. Нарушение естественных ассоциаций микроорганизмов сопровождается бурным размножением условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, грибы рода *Candida* и т.д.). Наиболее распространен дисбактериоз кишечника, при котором нарушается антагонистическая активность нормальной микрофлоры кишечника в отношении патогенных и гнилостных микроорганизмов.

подавляется витаминобразующая и ферментативная функции, что способствует снижению резистентности макроорганизма. Распространенным нарушением микробного ценоза кожи и слизистых оболочек является *кандидомикозный дисбактериоз*, сопровождающийся преобладанием дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Во избежание последнего антибактериальные средства широкого спектра действия комбинируют с противогрибковыми препаратами.

Сегодня арсенал антибиотиков включает сотни препаратов различного происхождения, механизмов действия и применения. В частности, существуют антибиотики не только с антибактериальным действием, но и с противогрибковой и противоопухолевой активностью. Необходимость постоянной работы по созданию новых лекарственных средств во многом обусловлена сравнительно быстрым развитием у микроорганизмов *резистентности* (устойчивости) к антибиотикам. Установлено, что чем чаще назначают один и тот же препарат, тем выше вероятность развития к нему резистентности. Для уменьшения побочных эффектов и предупреждения устойчивости микроорганизмов лучше использовать *монотерапию*, т. е. лечение инфекционного заболевания каким-либо одним антибактериальным препаратом.

Нельзя обойти стороной и такой важный фармакодинамический фактор многих современных антибиотиков, как *постантибиотический эффект*. Постантибиотический эффект заключается в сохранении антибактериальной активности препарата после его отмены. В основе постантибиотического действия противомикробных лекарственных средств лежат следующие особенности их фармакокинетики:

1. Высокие тканевые концентрации антибиотика, обусловленные его хорошим проникновением в ткани с последующим накоплением в них.
2. Высокие внутриклеточные концентрации (в том числе накопление ряда антибактериальных средств в иммунокомпетентных клетках, доставляющих препарат в очаг инфекции).
3. Медленное высвобождение из клеток позволяет длительно сохранять эффективные внутриклеточные и тканевые концентрации препарата.
4. Стимуляция защитных сил организма, связанная с иммуномодулирующими свойствами противомикробного средства.
5. В ряде случаев постантибиотический эффект обусловлен персистирующим подавлением жизнедеятельности микробов после их контакта с антибактериальным препаратом.

Выражается постантибиотический эффект в единицах времени (минутах или часах).

Постантибиотический эффект позволяет не только использовать режим однократных введений препарата, но и более терпимо относиться к строгому соблюдению кратности введения антибиотика. Наиболее выраженным постантибиотическим действием обладают макролидные антибиотики, особенно представители последнего поколения. Значительный постантибиотический эффект характерен для карбапенемов и современных аминогликозидов. В меньшей степени выражен у фторхинолонов и практически отсутствует у β -лактамных антибиотиков и полимиксинов.

Современные антибиотики в значительной степени удовлетворяют основному требованию химиотерапии. Высокая избирательность действия в отношении микроорганизмов и сравнительно низкая токсичность для человека обусловлены вовлечением этих лекарственных средств в обменные процессы, *специфичные для бактерий*. Зачастую это становится возможным благодаря структурному сходству молекулы антибиотика и молекул соединений, участвующих в физиологических процессах микроорганизма. В свою очередь, бактериальная клетка, являющаяся мишенью для действия антибактериальных средств, по структуре и функциям существенно отличается от клеток макроорганизма. В частности, клетки бактерий не содержат ядра, т. е. являются *прокариотами*, в отличие от содержащих ядра *эукариотических* клеток человека (рис 1.).

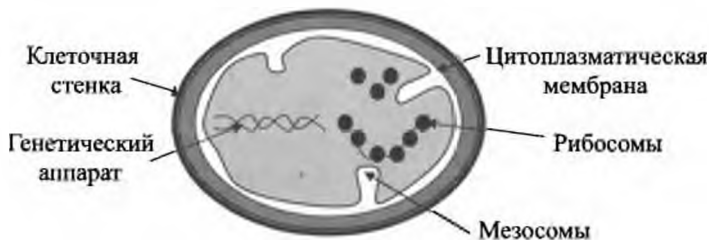


Рис. 1. Строение прокариотической клетки

Механизмы действия современных антибиотиков учитывают структурные и функциональные особенности бактерий, что позволяет объединить их в следующие большие группы.

1. Антибиотики, нарушающие структуру и функцию клеточной стенки бактерий:

- 1.1. Антибиотики, содержащие в своей структуре β -лактамное кольцо: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы;
- 1.2. Нелактамные антибиотики: фосфомицин и ристомицин.
2. Антибиотики, нарушающие строение и функцию цитоплазматической мембраны:
 - 2.1. Полимиксины;
 - 2.2. Полиеновые антибиотики;
 - 2.3. Гликопептиды;
 - 2.4. Аминогликозиды.
3. Антибиотики, нарушающие синтез РНК: рифампицин, гликопептиды.
4. Антибиотики, нарушающие синтез белка на уровне рибосом:
 - 4.1. Препараты, действующие на малую (30-S) субъединицу рибосом:

Аминогликозиды	Тетрациклины
----------------	--------------
 - 4.2. Препараты, действующие на большую (50-S) субъединицу рибосом:

Макролиды	Линкозамиды
Хлорамфеникол	Фузидин

Знание механизмов действия антибактериальных средств необходимо для правильного их выбора, определения продолжительности курса лечения, подбора эффективных комбинаций препаратов, а также возможной замены одного антибиотика другим препаратом. В частности, механизм действия антибактериальных средств во многом определяет тип вызываемых ими эффектов. Так, средства, нарушающие синтез микробной стенки или функцию цитоплазматических мембран, оказывают бактерицидное действие, а препараты, угнетающие синтез нуклеиновых кислот и белка обладают бактериостатической активностью. Антибактериальные средства с бактерицидным типом действия оказывают быстрый терапевтический эффект и преимущественно используются при тяжелых инфекциях. Их применение реже сопровождается рецидивами заболеваний и случаями носительства. Препараты с более мягким бактериостатическим действием достаточно эффективны при заболеваниях средней степени тяжести.

1. Антибиотики, нарушающие строение и функцию клеточной стенки бактерий

Значимой структурной особенностью бактериальной клетки является *клеточная стенка*, которая представляет собой плотную

оболочку, расположенную снаружи от цитоплазматической мембраны (рис. 1). Эта плотная оболочка роднит бактерии с растительными клетками и отличает их от животных клеток, имеющих мягкие оболочки. Клеточная стенка представляет собой наружный скелет бактерий, который придает клетке постоянную, характерную для нее форму (например, форму палочки или кокка). Прочность и эластичность клеточной стенки позволяет бактериям удерживать высокое (*тургорное*) давление цитоплазмы (достигающее 30 атм.), и сохраняет постоянство внутренней среды прокариот. Наряду с этим, клеточная стенка обеспечивает адгезию бактерий на различных субстратах, участвует в делении и определяет антигенную характеристику микроорганизмов.

Прочность клеточной стенке обеспечивает **муреинпептидогликановый слой** – органическая структура сложного строения (рис. 2). Остов муреинпептидогликанового слоя образует **муреин** (лат. *migus* – стенка) – гетерополимер, состоящий из повторяющихся дисахаридных групп (на рис. 2 - 1). Дисахариды муреина состоят из *N*-ацетилглюкозамина (на рис. 2 - 2) и *N*-ацетилмуравовой кислоты (на рис. 2 - 3), связанных β -гликозидными связями (на рис. 2 - 4). Фрагменты муреина посредством боковых (на рис. 2 - 5) и поперечных (на рис. 2 - 6) аминокислотных мостиков объединены в единую сетчатую структуру.

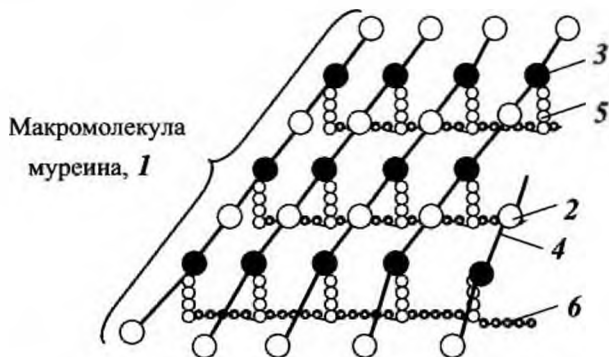


Рис. 2. Строение муреинпептидогликанового остова бактериальной стенки

Формирование поперечных пептидных мостиков и вертикальное соединение слоев муреина катализирует бактериальный фермент **транспептидаза**. Транспептидаза относится к группе так называемых

мых пенициллинсвязывающих белков. Последние встроены в мембрану бактериальной клетки и наряду с каталитической функцией выполняют транспортную.

Важной особенностью клеточной стенки бактерий являются встроенные в пептидные мостики **D-аланин** и D-глутамин. Такая форма аминокислот в природе встречается редко, что делает их *уникальными компонентами бактериальной клетки* и прекрасной мишенью для избирательного воздействия антибактериальных лекарственных средств.

При этом у грамположительных бактерий муреинпептидогликановый слой составляет до 90% массы клеточной стенки и образует многослойный каркас (до 10 слоев), а у грамотрицательных имеется лишь 2–3 слоя муреина. Различия в строении клеточной стенки обеспечивают неодинаковую окраску бактерий по методу Грама, что легло в основу их разделения на грамположительные (грам «+») и грамотрицательные (грам «-»).

И наконец, клеточная стенка бактерий проницаема: через нее питательные вещества проходят в клетку, а продукты обмена выходят в окружающую среду. Крупные молекулы с большим молекулярным весом не проникают через наружную оболочку. Значительную роль в проницаемости клеточной стенки грамотрицательных бактерий играют **порины** – особые каналы (поры), обеспечивающие проникновение гидрофильных соединений (в том числе и антибиотиков). Соединения, проникшие через порины в наружной оболочке грам «-» бактерий, попадают в *периплазматическое пространство*, расположенное между клеточной стенкой и цитоплазматической мембраной. Периплазматическое пространство бактерий содержит бактериальный фермент **β -лактамазу** (пенициллиназу), которая гидролизует амидные связи β -лактамного кольца β -лактамов антибиотиков, обеспечивая бактериям устойчивость к последним.

1.1. β -Лактамные антибиотики получили свое название вследствие имеющегося в их структуре β -лактамного кольца (рис. 3).

В основе механизма действия β -лактамов антибиотиков лежит принцип **конкурентного антагонизма**. Структурное сходство β -лактамного кольца и D-аланина позволяет этим антибиотикам взаимодействовать с транспептидазой вместо данной аминокислоты, блокируя активность фермента. В результате образуются дефектные продукты, неспособные скреплять слои муреина (которых более 30) между собой. Нарушение структуры и функции клеточной стенки приводит к гибели бактериальной клетки. Таким образом, β -лактамы

действуют *бактерицидно* на растущие и размножающиеся микроорганизмы.

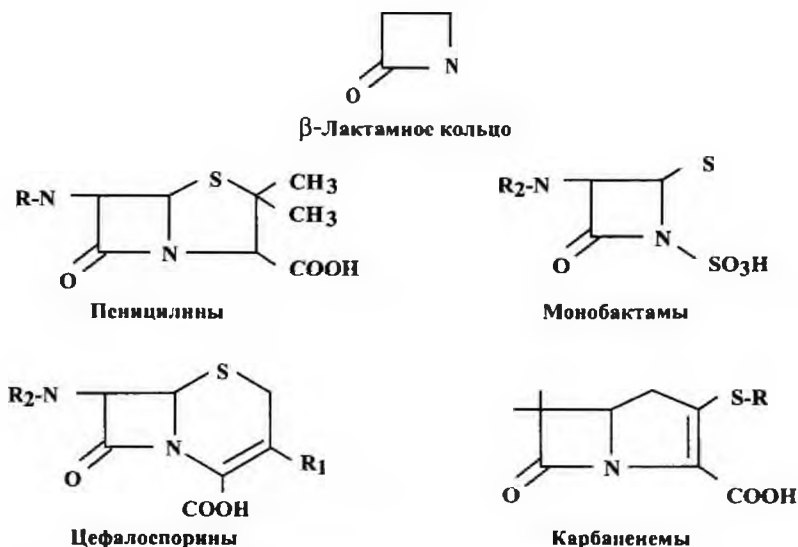


Рис. 3. Химические формулы β -лактамных антибиотиков

Учитывая, что клетки человеческого организма не содержат D-изомеров аминокислот и не имеют клеточной стенки, эта группа антибиотиков обладает высокой избирательностью действия, повреждая только бактериальные клетки и не действуя на клетки человека. Среди основных побочных эффектов всех β -лактамных антибиотиков следует отметить аллергические реакции (анафилактический шок, крапивница, бронхоспазм и др.).

Пенициллины – это первые антибиотики, нашедшие применение в практической медицине. По происхождению пенициллины делят на:

а) биосинтетические (природные):

- бензилпенициллина натриевая соль (пенициллин тева);
- бензилпенициллина калиевая соль;
- бензилпенициллина новокаиновая соль (аббоциллин, биоциллин, новоциллин, проциллин, дурациллин);
- бензатинабензилпенициллин (бициллин-1, экстенциллин);
- бензатинабензилпенициллин + бензилпенициллина новокаиновая соль (бициллин-5, дициллин-5);
- феноксиметилпенициллин (оспен).

Большинство природных пенициллинов обладает рядом недостатков:

- узкий спектр антибактериального действия (преимущественно грамположительные микроорганизмы);
- высокая кратность назначения в связи с непродолжительностью действия (кроме бициллинов);
- только парентеральное введение из-за разрушения в кислой среде желудка (исключение - феноксиметилпенициллин);
- разрушаются пенициллиназой (β -лактамазой, см. ранее).

Характер продукции β -лактамазы грам «+» и грам «-» микроорганизмами различен, что отражается на их чувствительности к пенициллиновым антибиотикам и спектре действия последних. Так, грамположительные бактерии начинают секретировать β -лактамазу только после попадания антибиотиков в окружающую их среду, а для грамотрицательных микроорганизмов типичен *перманентный синтез* энзима, т.е. вне зависимости от наличия в среде лекарственного средства. Поэтому последние изначально «готовы» к встрече с антибиотиком и, разрушая его, проявляют устойчивость к препарату. Кроме того, более тонкая клеточная стенка грамотрицательных бактерий и пориновые каналы способствуют проникновению антибиотиков внутрь клетки, где они разрушаются β -лактамазами. Вследствие перечисленных особенностей грамотрицательные бактерии более устойчивы к β -лактамам антибиотикам.

Для преодоления этой микробной резистентности целесообразно комбинировать пенициллины с ингибиторами β -лактамаз, такими как *клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам*. Примерами комбинированных пенициллинов являются амоксициллин+клавулановая кислота (*амоксиклав, аугментин*), ампициллин+сульбактам (*уназин, сулациллин*), пиперациллин+тазобактам (*тизоцин, зосином*). Благодаря высокой антибактериальной активности эти комбинированные препараты прочно вошли в клиническую практику.

б) полусинтетические пенициллиновые антибиотики:

- Производные амидинопенициллина амидиноциллин, пивамидиноциллин, бакамидиноциллин, ацидоциллин имеют узкий спектр действия. Эффективно подавляют грамотрицательные бактерии (кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы), но не активны в отношении грамположительных микроорганизмов.
- Производные изоксазолпенициллина оксациллин (простафлин), флоксациллин, флуоксациллин сочетают от-

носителем узкий спектр антибактериальной активности с устойчивостью к β -лактамазе.

- Производные аминопенициллина амоксициллин (флемоксин салютаб), ампициллин (ампик, ампирекс и др.) обладают широким спектром действия, но разрушаются пенициллиназой. Большой популярностью пользуется препарат ампиокс (оксамп), представляющий собой комбинацию ампициллина с оксациллином. Такое сочетание антибиотиков позволяет увеличить спектр действия за счет описанных ранее преимуществ каждого отдельного лекарственного средства.
- Производные карбоксипенициллина тикарциллин, карфенциллин, карбенициллин и уреидопенициллина мезлоциллин, азлоциллин (секурופן), пиперациллин (пипракс, пипрацил и др.) активны в отношении большинства известных бактерий, включая синегнойную палочку, но разрушаются пенициллиназой.

Пенициллиновые антибиотики продолжают оставаться основной группой средств для лечения хронических заболеваний органов дыхания. Эти антибиотики широко применяют в терапии инфекционных заболеваний мочевыводящих и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, в случаях гнойной хирургической инфекции и др. Кроме того, пенициллины высокоэффективны на всех стадиях сифилиса.

Для пенициллиновых антибиотиков характерна низкая токсичность и большая широта терапевтического действия. Основные побочные эффекты относятся к аллергическим реакциям, выраженность которых может быть различной: от кожных высыпаний до тяжелых форм, сопровождающихся отеком слизистых оболочек, артритом, поражениями почек и др. Опасной и быстро развивающейся аллергической реакцией (в течение 20 минут после инъекции пенициллина) является *анафилактический шок*. При отсутствии своевременной медицинской помощи возможен смертельный исход. Лечение заключается в отмене антибиотика и введении глюкокортикоидов, противогистаминных и противовоспалительных средств, кальция хлорида и ряда других препаратов. При анафилактическом шоке наряду с перечисленными средствами показано применение эпинефрина.

Помимо аллергических реакций пенициллинам свойственно *раздражающее действие*. При применении больших доз (или прямом введении в ликвор) пенициллины могут вызывать *нейротоксическое*

действие. Прием кислотоустойчивых пенициллинов может стать причиной дисбактериоза. В целом же все пенициллиновые антибиотики хорошо переносятся.

Цефалоспорины – это группа антибиотиков, выделенных из гриба *Cephalosporium*. Химической основой этих соединений является 7-аминоцефалоспороновая кислота. Наличие β -лактамного кольца во многом роднит цефалоспориновые и пенициллиновые антибиотики. Кроме структурного сходства, у этих двух групп антибиотиков имеется общий механизм действия, обусловленный конкурентной блокадой транспептидазы и угнетением биосинтеза клеточной стенки. Как и пенициллины, цефалоспориновые антибиотики оказывают бактерицидное действие в отношении растущих и размножающихся микроорганизмов.

Сходство в химическом строении и механизме действия пенициллиновых и цефалоспориновых антибиотиков является причиной развития в 5-10% случаев перекрестной устойчивости бактерий к препаратам этих групп. Это означает, что при устойчивости возбудителя к пенициллинам высока вероятность его резистентности и к цефалоспориновому антибиотику (как и наоборот). Кроме того, последние исследования показали возможность перекрестной аллергии к цефалоспоринам и пенициллинам. Поэтому взаимозаменяемость этих антибиотиков в ряде случаев нецелесообразна.

В отличие от пенициллинов, цефалоспориновые антибиотики устойчивы к пенициллиназе. Однако ряд бактерий продуцируют цефалоспориназы, разрушающие цефалоспорины. Цефалоспорины обладают высокой активностью и относятся к антибиотикам с широким спектром действия.

В соответствии с последовательностью внедрения в медицинскую практику различают цефалоспорины I, II, III и IV поколения (табл. 1).

Представители первого поколения особенно эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов. С каждым последующим поколением спектр антибактериального действия цефалоспоринов увеличивается. Кроме того, от I к IV поколению возрастает устойчивость антибиотиков к β -лактамазам и увеличивается степень их проникновения в ЦНС. Совершенствование цефалоспориновых антибиотиков продолжается, причем особое внимание уделяют разработке пролонгированных и менее токсичных препаратов, а также средств, имеющих более высокую устойчивость к β -лактамазам.

Цефалоспорины

Путь введения	Поколения цефалоспоринов			
	I	II	III	IV
Парентеральный (в/в, в/м)	Цефазолин (кефзол) Цефалотин Цефепирин Цефалордин Цефрадин	Цефуроксим (кетоцеф) Цефамандол Цефокситин Цефоницид Цефпрозил Цефметазол Цефотетан Цефоранид	Цефотаксим (клафоран, цефабол) Цефтриаксон (роцефин, тороцеф) Цефтризоксим Цефоперазон (дардум, лоризон) Цефтазидим (кефадим, фортум) Цефтизоксим Моксалактам	Цефепим (максипим) Цефпиром
Энтеральный (per os)	Цефалексин (кефлекс, споридекс) Цефадроксил (дурацеф) Цефрадин	Цефаклор (альфацет, верцеф) Цефутоксим аксетил (зиннат) Лоракاربеп Цефпрозил	Цефиксим (цефспан) Цефподоксимпроксетил Цефтибутен (цедекс) Цефетаметпивоксил	

Цефалоспорины хорошо сочетаются с другими антибиотиками и эффективны при многих заболеваниях, вызванных чувствительной микрофлорой. Наиболее широко цефалоспорины применяют при хронических инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Это связано с высоким уровнем их накопления в легких и широким спектром бактерицидного действия в отношении наиболее распространенных возбудителей хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ).

Чаще всего цефалоспориновые антибиотики хорошо переносятся, но могут вызывать аллергические реакции, возможны поражения почек и небольшая лейкопения. Многие препараты обладают местным раздражающим действием. Следует также учитывать развитие суперинфекции.

Карбапенемы устойчивы к β -лактамазе и имеют широкий спектр действия. **Имипенем** инактивируется дегидропептидазой почечных канальцев, что снижает его концентрацию в моче. Поэтому имипенем комбинируют с ингибитором дегидропептидазы циластатином. Данный комбинированный препарат получил название **тиенам** (примаксин). **Меропинем** отличается устойчивостью к дегидропептидазе проксимальных почечных канальцев. Для карбапенемов характерен выраженный *постантибиотический эффект*, который сохраняется до 10 часов после отмены препарата.

Представителем **монобактамов** является **азтреонам**. Антибиотик характеризуется узким спектром действия и его применяют для лечения аэробных инфекций, вызванных грамотрицательными палочками.

1.2. Нелактамы антибиотиков ингибируют синтез клеточной стенки в период митоза. **Фосфомицин** (монурал) обладает низкой токсичностью. Вследствие энтерогепатической циркуляции задерживается в организме и эффективен в течение 48 часов. Выводится почками в биологически активной форме. **Ристомидин** (ристоцетин, спонтин) хорошо проникает в органы и ткани и применяется для лечения тяжелых кокковых инфекций. Устойчивость развивается медленно.

2. Антибиотики, нарушающие строение и функцию цитоплазматической мембраны

Цитоплазматическая мембрана является селективно проницаемым барьером для клеток. Нарушение ее структуры и функций приводит к выходу из клетки белков, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, ионов с последующей гибелью клетки.

Отличительным признаком *прокариотической* клетки является *единственная мембранная система*, которая сложно устроена и поперечными складками проникает глубоко в цитоплазму (рис. 1). Эти инвагинации (выпячивания) цитоплазматической мембраны представляют собой *мезосомы* – мембранные структуры прокариот, выполняющие функцию генерации энергии, аналоги митохондрий эукариот. На мезосомах бактерий локализованы ферменты, участвующие в процессе дыхания. Во время деления бактериальной клетки, мезосомы связываются с ДНК, что облегчает разделение двух дочерних молекул ДНК. И наконец, мезосомы бактерий участвуют в процессах

спорообразования, синтеза материала для клеточной стенки, энергетического обмена.

Вследствие единственной мембранной системы внутриклеточные структуры бактерий свободно располагаются в цитоплазме, тогда как субклеточные структуры эукариот имеют дополнительные мембраны. Несмотря на приведенные здесь структурные отличия, принципиально строение клеточных мембран эукариот и прокариот чрезвычайно похоже. Поэтому антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматических мембран, обладают низкой селективностью и весьма токсичны для макроорганизма. Так, все препараты данной группы характеризуются нефротоксичностью, нейротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нарушение нервно-мышечной передачи.

2.1. Полимиксины (циклические полипептиды): **полимиксин М** (назначают местно), **полимиксин В** (аэроспорин, бациллоспорин) и **полимиксин Е** (колистин).

Механизм действия: нарушение целостности и осмотической резистентности цитоплазматической мембраны → выход компонентов цитоплазмы из клетки → апоптоз и лизис клетки → **бактерицидный эффект**.

Полимиксины влияют на грамотрицательные микроорганизмы. Вследствие высокой токсичности применяются редко, преимущественно местно для лечения гнойных процессов. В частности возрос интерес к таким комбинированным препаратам местного применения как **полидекс** (полимиксина В сульфат, неомицина сульфат, дексаметазона метилсульфобензоат, фенилэфрина гидрохлорид) и глазные капли **макситрол** (неомицина сульфат, полимиксина В сульфат, дексаметазон).

2.2. Гликопептиды ванкомицин, тейкопланин назначаются редко: при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к пенициллину. Обладают высокой эффективностью в отношении грамположительных кокков, в том числе кокков, продуцирующих β-лактамазу.

2.3. Полиеновые антибиотики: амфотерицин В, микогептин, нистатин, леворин, пимафуцин.

Полиеновые антибиотики являются продуктами жизнедеятельности лучистых грибов актиномицетов. Множественные двойные (диеновые) связи в структуре молекулы объясняют не только название этой группы препаратов, но и механизм действия: благодаря наличию в структуре двойных связей они образуют комплекс с эрго-

стеролом клеточных мембран, нарушая их целостность. В мембране образуются поры, содержимое грибковой клетки выходит наружу, и активируется апоптоз (гибель) клетки.

Эти лекарственные средства наиболее активны в отношении грибов рода *Candida*. Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* являются нормальными комменсалами полости рта, ЖКТ, влагалища и иногда кожи. Любое снижение резистентности организма либо изменение нормального микробного ценоза может привести к развитию кандидомикоза – самого распространенного микоза (заболевание, вызываемое патогенными и условно-патогенными грибами).

Избирательное действие полиеновых антибиотиков на возбудителей микозов обусловлено тем, что клеточные мембраны грибов содержат эргостерол, а в состав мембран клеток человека входит холестерин. Эти два соединения являются стероидными производными и выполняют аналогичные функции: обеспечивают мембранную проницаемость и поддерживают форму клеток (цитоскелет). Полиеновые антибиотики обладают большим сродством к эргостеролу мембран грибов. Однако вследствие высокого структурного сходства эргостерола и холестерина в определенных условиях полиеновые антибиотики могут взаимодействовать с последним, повреждая и мембраны клеток человека. Это объясняет высокую токсичность препаратов, что особенно ярко проявляется при системном действии полиеновых антибиотиков.

Сразу вкратце остановимся и на других противогрибковых антибиотиках, имеющих иной механизм действия.

Гризеофульвин.

Механизм действия: нарушает структуру митотического веретена деления грибковых клеток → нарушает митоз → подавляет деление грибов.

Антибиотики для местного применения: фюзафюнжин (биопарокс). Эффективен в отношении многих кокков, некоторых анаэробов, микоплазм, грибов рода *Candida*. Применяется в виде аэрозоля для лечения инфекций дыхательных путей.

3. Антибиотики, подавляющие синтез РНК

Все процессы жизнедеятельности микроорганизмов зависят от структуры и функции их ДНК (рис. 4-1), где посредством строгой последовательности дезоксирибонуклеотидов (аденин-тимин, гуанин-цитозин, рис. 4-2) закодирована генетическая информация. Ре-

ализация зашифрованных в ДНК генетических признаков начинается с процесса *транскрипции*, представляющего собой синтез РНК (рис. 4-3) на матрице ДНК. Транскрипция осуществляется при участии бактериального фермента *ДНК-зависимой РНК-полимеразы* (рис. 4-4). Связывание ДНК-зависимой РНК-полимеразы с геномом клетки сопровождается частичным локальным расхождением нитей ДНК. По завершении этого процесса *ДНК-гиразы* восстанавливают спиральную структуру ДНК.

Образующаяся в результате транскрипции РНК по последовательности нуклеотидов является точной копией одной из нитей бактериальной хромосомы. В зависимости от функционального назначения выделяют три типа РНК:

- *матричные* или *информационные* РНК (мРНК) кодируют последовательность аминокислот в полипептидной цепи (см. далее);
- *рибосомные* РНК (рРНК) являются основным компонентом рибосом;
- *транспортные* РНК (тРНК) в процессе белкового синтеза (см. далее) «переводят» информацию, заключенную в мРНК с «языка» нуклеозидов на «язык» аминокислот.

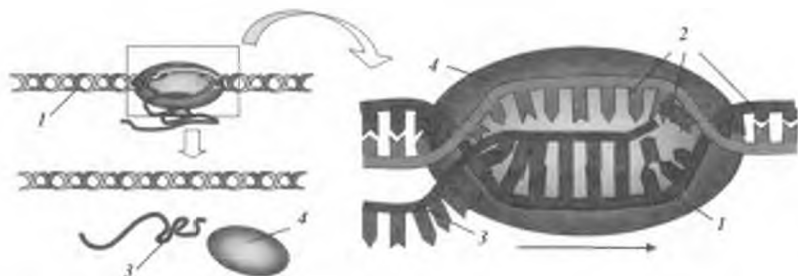


Рис. 4. Схема транскрипции генетического материала бактерий

Примечание: —→ направление транскрипции

Рифампицин действует бактерицидно на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на микобактерии (туберкулез, проказа).

Механизм действия: угнетение ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий → подавление синтеза всех видов РНК → **бактерицидное действие**.

Спектр действия очень широкий, однако препарат применяют только для лечения туберкулеза и проказы, что связано с высоким ри-

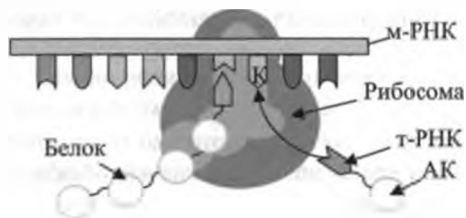
ском развития резистентности при частом его применении. При комбинации рифампицина с другими препаратами следует учитывать, что он вызывает индукцию микросомальных ферментов печени и может изменить метаболизм лекарственных средств. **Рифабутин** похож на рифампицин, но обладает большей активностью и продолжительностью действия, эффективен при устойчивости к рифампицину. Препараты легко проникают через тканевые барьеры и применяются в лечении всех форм туберкулеза. Вызывают индукцию микросомальных ферментов, лейкопению и противопоказаны первые 3 мес. беременности.

4. Антибиотики, подавляющие синтез белка на рибосомах

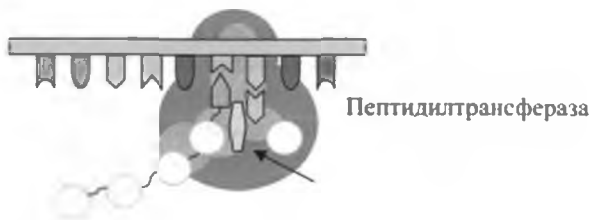
Белковый синтез представляет собой перевод (*трансляцию*) наследственной информации с матричной РНК (мРНК) в белковую цепь. В свою очередь белковая цепь состоит из аминокислот (АК), определенная последовательность которых определяет структурные и функциональные особенности каждого конкретного белка. Последовательность аминокислот в белковой молекуле зависит от порядка азотистых оснований в мРНК.

Синтез белка происходит на *рибосомах* бактерий, состоящих из большой 50-S и малой 30-S субъединиц. При этом рибосомы клеток человека состоят из 60-S и 40-S субъединиц. К тому же рибосомы микроорганизма и рибосомы макроорганизма отличаются по белковому составу.

Белковый синтез начинается с того, что две субъединицы рибосом, объединившись в единый комплекс, фиксируют матричную РНК. Дальнейшее включение аминокислот в белковую цепь состоит из нескольких этапов:



1. Рибосома фиксирует два соседних кодона (К) матричной РНК (мРНК), а транспортные молекулы РНК (тРНК) осуществляют доставку аминокислот.



2. Фермент **пептидилтрансфераза** участвует в связывании аминокислот соседних комплексов тРНК-АК и отщепляет АК от тРНК.



3. Освободившаяся тРНК отходит от мРНК, и при участии **пептидилтрансферазы** рибосома двигается по мРНК к следующему кодону. Отдельные стадии процесса можно заблокировать различными антибиотиками.

Ингибиторы синтеза белка – многочисленная и разнообразная по химической структуре группа антибиотиков, нарушающих физиологические функции рибосом бактерий. Благодаря отмеченным выше структурным особенностям рибосом бактериальной клетки, ингибиторы белкового синтеза обладают достаточно высокой избирательностью действия. Однако принципиальное сходство в строении и функции рибосом клеток человека и бактериальной клетки приводит к тому, что некоторые антибиотики в высоких дозах утрачивают избирательность действия и могут повреждать клетки макроорганизма.

По направленности действия ингибиторы белкового синтеза делят на две группы: антибиотики, нарушающие функцию малой 30-S субъединицы рибосом, и антибиотики, нарушающие синтез белка на большой 50-S субъединице рибосом.

4.1. Антибиотики, нарушающие синтез белка на 30-S (малой) субъединице рибосом

Аминогликозиды состоят из аминокислот, соединенных гликозидными связями. Бактерицидный эффект этих антибиотиков обусловлен двунаправленным механизмом воздействия на бактериальную клетку:

- 1) Аминогликозиды необратимо связываются с 30-S субъединицей рибосом → присоединение неподходящего тРНК-аминокислотного комплекса → ошибки считывания кода мРНК → нарушение процесса трансляции → синтез структурно и функционально неполноценного (аномального) белка. Вызывают нестабильность полисом.
- 2) Нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны бактерий.

Последнее не только обеспечивает высокую антибактериальную активность аминогликозидов, но и резко увеличивает их токсичность вследствие потери избирательности действия (см. ранее «Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны»). Так, длительная терапия аминогликозидами может сопровождаться нарушением слуха (*ототоксичное действие*), вестибулярными расстройствами, поражением почек (*нефротоксичность*), токсическим действием на центральную и периферическую нервную систему (*нейротоксичность*). Передозировка аминогликозидов может стать причиной остановки дыхания вследствие *нарушения нервно-мышечной передачи*.

Однако токсичность аминогликозидов уменьшается в направлении от первого поколения препаратов к четвертому:

I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин;

II поколение: гентамицин (*гарамицин, генцин, амгент*);

III поколение: тобрамицин (*бруламицин, небцин*), сизомицин, амикацин (*амикин, микацин, амиуцин*), нетилмицин (*нетромицин*);

IV поколение: изепамицин.

К препаратам первого поколения быстро развивается устойчивость микроорганизмов. Кроме того, у современных аминогликозидов более широкий спектр антибактериального действия и меньше риск развития побочных эффектов. Большой практический интерес имеет активность аминогликозидов в отношении грамотрицательной флоры. Аминогликозиды являются высокоэффективными противотуберкулезными препаратами и относятся к противотуберкулезным

средствам I ряда. Большинство аминогликозидов плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта и применяются парентерально. Выводятся почками в неизмененном виде, что с успехом используется при инфекции мочевыводящих путей.

Тетрациклины – это группа антибиотиков, структурную основу которых составляют четыре конденсированных шестичленных цикла (рис. 4).

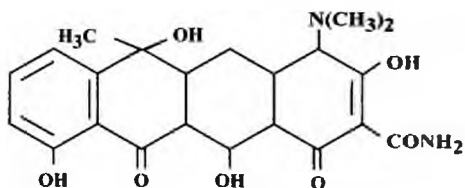


Рис. 4. Структурная формула тетрациклинов

Биосинтетическими тетрациклинами являются *окситетрацилин* (террамицин) и *тетрацилин*, а *метацилин* (рондомицин), *доксцицилин* (вибрамицин), *миноцилин* (миноцин) относятся к полусинтетическим антибиотикам.

Механизм действия: нарушают связывание тРНК с акцепторным участком комплекса «мРНК-рибосома» → блокируют включение новых аминокислот в полипептидную цепь → угнетают синтез белка на 30-S субъединице рибосом → *бактериостатический эффект*. Кроме того, тетрациклины связывают двухвалентные металлы (Ca²⁺, Mg²⁺), ингибируя металлзависимые ферментные системы микроорганизма.

Наряду с грам «+» и грам «-» бактериями к тетрациклинам чувствительны анаэробы, хламидии, микоплазмы и риккетсии. Ввиду высокой токсичности эти антибиотики целесообразно назначать только при особо опасных инфекциях: чума, туляремия, бруцеллез, холера, брюшной тиф и др.

Тяжелыми осложнениями тетрациклинов являются поражения печени (*гепатотоксичны*) и почек (*нефротоксичны*) вплоть до развития некротического процесса (*синдром Фанкони*). Тетрациклины следует с осторожностью назначать во второй половине беременности и детям, так как образование хелатных комплексов с Ca²⁺ приводит к накоплению антибиотика в костной ткани и зубной эмали с последующим *нарушением формирования скелета и гипоплазией зубов*. У детей эти препараты не только нарушают формирование зубов и скелета, но и вызывают синдром псевдоопухоли головного мозга, про-

являющийся выраженным повышением внутричерепного давления. В сочетании с петлевыми диуретиками и ототоксичными препаратами тетрациклины вызывают *нейросенсорную тугоухость*. Другой нежелательный эффект тетрациклинов – *фотосенсибилизация* (повышенная чувствительность к солнечному свету и ультрафиолетовому излучению) и связанные с ней дерматиты. Возможны дисбактериозы. Есть у тетрациклинов и раздражающее действие. Аллергические реакции на прием тетрациклинов выражены в меньшей степени, чем на пенициллины и цефалоспорины.

Способность тетрациклинов образовывать нерастворимые хелатные комплексы с многозарядными катионами металлов следует учитывать при назначении их *per os* (внутрь): компоненты пищи (молочные продукты, чай и др.), а также металлсодержащие лекарственные средства (антациды, препараты железа, поливитамины и др.) снижают абсорбцию тетрациклинов из пищеварительного тракта. В наименьшей степени этот недостаток присущ *доксциклину* и *миноциклину*, всасывание которых мало зависит от содержимого ЖКТ и происходит полно и быстро.

Тетрациклины хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе – через плацентарный. Через гематоэнцефалический барьер тетрациклины проходят плохо. Метаболизируются тетрациклины в печени и выводятся с мочой и желчью. Часть выделяющихся с желчью тетрациклинов подвергается повторному всасыванию из тонкого кишечника, что пролонгирует их эффект. По длительности действия тетрациклины располагаются в следующем порядке: *демефлоциклин* > *доксциклин* > *метациклин* > *окситетрациклин* > *тетрациклин*.

4.2. Антибиотики, нарушающие синтез белка на 50-S (большой) субъединице рибосом

Макролиды содержат в своей структуре макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами.

Бактериостатический эффект макролидов обусловлен следующим механизмом действия: блокада пептидилтрансферазы → нарушение продвижения рибосомы по мРНК к следующему кодону (угнетение процесса *транслокации*) → снижение синтеза белка на большой 50-S субъединице рибосом.

По современной номенклатуре к **макролидным антибиотикам** относят **кетолиды** и **азалиды**. Таким образом, принято выделять следующие поколения макролидов:

I поколение: эритромицин, олеандомицин;

II поколение: спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид, криксан), мидекамицин (макропен), диритромицин (динабак), джозамицин (вильпрафен);

III поколение: (азалиды): азитромицин (сумамед, зимакс, зитромакс, азивок и др.);

IV поколение: (кетолиды): телитромицин.

Препараты первого поколения **эритромицин** и **олеандомицин** действуют бактериостатически, имеют короткий период полусуществования ($T_{1/2}$) в организме, неблагоприятно влияют на иммунную систему и могут вызывать псевдомембранозный колит. К макролидам первого поколения быстро развивается устойчивость микроорганизмов, а принципиальное различие между макролидами и кетолидами состоит в такой структурной организации, которая помогает последним преодолеть механизмы резистентности. Следовательно, спектр действия макролидов расширяется с каждым последующим поколением препаратов.

Важно и то, что пришедшие на смену эритромицину и олеандомицину макролидные антибиотики не вызывают перекрестной устойчивости возбудителей. Значимой особенностью современных макролидов (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) является их способность стимулировать фагоцитоз.

И наконец, современные макролиды превосходят родоначальников группы по продолжительности действия. Последнее во многом обусловлено их способностью хорошо проникать в различные ткани и, достигая очага инфекции, создавать там высокие концентрации антибиотика. Эти особенности фармакокинетики лежат в основе *постантибиотического эффекта* современных макролидов. В результате сокращается курс лечения и снижается вероятность рецидива.

Несмотря на более чем 40-летний период использования, макролиды остаются одними из наиболее широко применяемых в пульмонологии антибиотиков. Обусловлено это, с одной стороны, хорошим поступлением их в ткани органов дыхания, а с другой – возобновлением чувствительности к ним значительного числа возбудителей в связи со снижением интенсивности их использования в последние десятилетия. Учитывая, что в последние годы резко увеличилась доля

атипичных микроорганизмов (хламидии, микоплазмы, токсоплазмы) в этиологии инфекционных заболеваний, особое значение имеет активность макролидов в отношении возбудителей внутриклеточных инфекций. Особенностью некоторых макролидов (кларитромицин) является их эффективность в отношении *Helicobacter pilory*, что широко используется в лечении соответствующего гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Низкая токсичность является самой привлекательной чертой макролидов. Антибиотики этой группы, в отличие от антибиотиков других групп, не вызывают смертельно опасных осложнений. Из побочных эффектов возможны диспепсические нарушения, аллергические реакции и суперинфекция. Эритромицин и телитромицин могут подавлять цитохром Р-450, и поэтому их нельзя сочетать с препаратами, чей метаболизм осуществляется указанной системой. В целом все макролидные антибиотики хорошо переносятся человеком.

Линкозамиды нарушают транслокацию тРНК и подавляют синтез белка на большой 50-S субъединице рибосом. Основным представителем группы **клиндамицин** (клинмицин, клиндафер, далацин) высокотоксичен, и поэтому его назначают только для лечения тяжелых инфекций, вызванных анаэробными бактериями. Наиболее опасный побочный эффект – псевдомембранозный колит (диарея с кровавыми выделениями, боли в области живота, лихорадка). Клиндамицин хорошо проникает в костную ткань. Через гематоэнцефалический барьер не проходит, но легко проникает в жидкие среды организма.

Хлорамфеникол (Левомецетин) является производным диоксиаминофенилпропана.

Механизм действия: угнетение пептидилтрансферазы → блокада связывания аминокислот → подавление синтеза белка на большой 50-S субъединице рибосом → **бактериостатический эффект**.

Хлорамфеникол действует как на грам «+», так и на грам «-» бактерии. Устойчивость микроорганизмов к антибиотику развивается медленно. Хлорамфеникол хорошо проходит через все тканевые барьеры и обладает высокой активностью.

Вместе с тем, хлорамфеникол является антибиотиком резерва, поскольку имеет небольшую широту терапевтического действия. В качестве побочного эффекта следует отметить угнетение кроветворения вплоть до апластической анемии, приводящей к гибели человека. Особенно высок риск угнетения кроветворения у детей. Ограничение применения хлорамфеникола в детском возрасте обусловлено и риском развития синдрома «серого ребенка»: цианоз, рвота, зеленова-

тый стул и сосудистый коллапс. Этот синдром возникает из-за несовершенства ферментных систем детского организма и, как следствие, накопления неутилизированного препарата. Кроме того, хлорамфеникол ингибирует микросомальное окисление в печени, что может изменить метаболизм других лекарственных препаратов. Возможны дисбактериозы и аллергические реакции. Применяется в основном при тяжелых кишечных инфекциях.

Фузидиевая кислота – имеет стероидную структуру и является единственным антибиотиком класса фузидинов, применяемым в клинике.

Механизм действия: подавляет транслокацию белковых субъединиц → нарушает элонгацию пептидной цепи → угнетает синтез белка на большой **50-S** субъединице рибосом → *бактериостатический эффект*.

Фузидиевая кислота обладает широким спектром антибактериального действия и низкой токсичностью. Быстро всасывается и хорошо проникает во все органы и ткани, в том числе попадает в спинномозговую жидкость. Важным свойством антибиотика является его способность проникать в костную ткань, что с успехом применяют при лечении остеомиелитов. Выводится из организма в основном желчью и в небольших количествах с мочой. Фузидиевая кислота подвергается энтерогепатической циркуляции и при длительном применении возможна кумуляция. При назначении фузидиевой кислоты с другими антибиотиками наблюдается значительное усиление действия. В частности, в оториноларингологии популярен комбинированный препарат *фугентин* (фузидин+гентамицина сульфат).

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Антибиотики</i>		
Бензилпенициллина натриевая соль (Benzylpenicillinum-natrium)	В/м 250000-500000 ЕД; в/в медленно 1000000-2000000 ЕД; капельно 2000000-5000000 ЕД; эндолюмбально 5000-10000 ЕД; ингаляционно 100000-300000 ЕД; в виде глазных капель, капель в нос и в ухо-растворы, содержащие в 1 мл 10000-100000 ЕД; в полости-растворы, содержащие в 1 мл 20000 ЕД	Флаконы по 250000, 500000 и 1000000ЕД
Бензилпенициллина калиевая соль (Benzylpenicillinum-kalium)	В/м 250000-500000 ЕД; местно в растворах, содержащих в 1 мл 10000-100000 ЕД	Флаконы по 250000, 500000 и 1000000ЕД
Бензилпенициллина новокаиновая соль (Benzylpenicillinum-povocainum) (Аббациллин)	В/м 300000 ЕД	Флаконы по 300000, 600000 и 1200000 ЕД
Бензатина бензилпенициллин (Benzathinum benzylpenicillinum) (Бициллин-1)	В/м 300000-600000 ЕД 1 раз в нед. или 1200000-2400000 ЕД 1 раз в 2 нед.	Флаконы по 300000, 600000, 1200000 и 2400000 ЕД
Бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллина новокаиновая соль (Benzathinum benzylpenicillinum + benzylpenicillinum-povocainum) (Бициллин-5)	В/м 1500000 ЕД 1 раз в 4 нед.	Флаконы по 1500000 ЕД

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillinum) (Оспен)	Внутрь 0,25	Таблетки по 0,1 и 0,25; драже по 0,1
Оксациллина натриевая соль (Oxacillinum-natrium)	Внутрь, в/м и в/в 0,25-0,5	Таблетки по 0,25 и 0,5; капсулы по 0,25; флаконы по 0,25 и 0,5
Ампициллин (Ampicillinum)	Внутрь 0,5	Таблетки и капсулы по 0,25
Карбенициллина динатриевая соль (Carbenicillinum-dinatricum)	В/м 1,0-1,5; в/в 4,0-5,0	Флаконы по 1,0
Азлоциллин (Azlocillinum) (Секуропен)	В/м и в/в 5,0	Флаконы, содержащие порошок для в/м введения, по 0,5, 1,0 и 2,0; для в/в введения по 4,0, 5,0 и 10,0
Цефалотина Натриевая соль (Cefalotinum-natrium)	В/м и в/в 4,0-5,0	Флаконы по 1,0
Цефалексин (Cefalexinum)	Внутрь 0,25-0,5	Капсулы по 0,25; таблетки по 0,5
Цефокситин (Cefoxitinum)	В/в и в/м 1,0-2,0	Лиофилизированный порошок во флаконах по 1,0 и 2,0
Цефаклор (Cefaclorum)	Внутрь 0,25	Капсулы по 0,25 и 0,5
Цефотаксим (Cefotaximum) (Клафоран)	В/м и в/в 0,5-1,0	Флаконы по 0,5, 1,0 и 2,0
Азтреонам (Aztreonatum)	В/в и в/м 0,5-2,0	Во флаконах по 0,5 и 1,0

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Полимиксина М сульфат (Polymyxini sulfas)	Внутрь 500000 ЕД; наружно линимент, содержащий 10000 ЕД в 1,0; раствор, содержащий 10000- 20000 ЕД в 1 мл	Флаконы по 500000ЕД и 1000000 ЕД; таблетки по 500000ЕД; линимент в тубах по 30,0, содержащий 10000 ЕД в 1,0
Рифампицин (Rifampicinum) (Рифампин)	Внутрь 0,45; в/в 0,3-0,9	Капсулы по 0,05 и 0,15; ампулы по 0,15 (растворяют перед применением)
Стрептомицина сульфат (Streptomycini sulfas)	В/м 0,5	Флаконы по 0,25, 0,5 и 1,0
Неомицина сульфат (Neomycini sulfas)	Внутрь 0,1-0,2; наружно 0,5% раствор; 0,5% и 2%; мази	Таблетки по 0,1 и 0,25; флаконы по 0,5; 0,5% и 2% мази (в тубах по 15,0 и 30,0)
Канамицина сульфат (Kanamycini sulfas)	В/м 1,0; ингаляционно 0,25-0,5 в 3-5 мл 0,9% раствора NaCl	Флаконы по 0,5 и 1,0 (растворяют перед применением); ампулы по 5 и 10 мл 5% раствора
Гентамицина сульфат (Gentamycini sulfas) (Гарамин)	В/м и в/в 0,0004/кг; наружно мазь или крем 0,1%; в глаз 0,3% раствор	Порошок по 0,08 во флаконах; ампулы по 1 и 2 мл 4% раствора; 0,1% мазь в тубах по 10,0 и 15,0; 0,3% раствор (глазные капли)
Амикацина сульфат (Amicacini sulfas) (Амикин)	В/м и в/в 0,5	Флаконы по 0,1, 0,25 и 0,5

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Тетрациклин (Tetracyclinum)	Внутрь 0,2-0,25; наружно в глаз 1% мазь	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05, 0,1 и 0,25; мазь, содержащая 0,01 препарата в 1,0
Метациклина гидрохлорид (Methacyclini hydrochloridum) (Рондомицин)	Внутрь 0,3	Капсулы по 0,15 и 0,3
Эритромицин (Erythromycinum)	Внутрь 0,1-0,25; наружно в глаз 1% мазь	Таблетки по 0,1 и 0,25; мазь, содержащая 0,01 препарата в 1,0
Олеандомицина фосфат (Oleandomycini phosphas)	Внутрь 0,25	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,125
Рокситромицин (Roxithromycinum) (Рулид)	Внутрь 0,15	Таблетки по 0,15
Азитромицин (Azithromycinum) (Сумамед)	Внутрь 0,25-0,5	Капсулы по 0,125 и 0,25; таблетки по 0,5
Хлорамфеникол (Chloramphenicolum) (Левомецетин)	Внутрь 0,25-0,5; наружно 1-10% линименты; в глаз 0,25% раствор	Таблетки по 0,25 и 0,5; капсулы по 0,1, 0,25 и 0,5; 0,25% раствор во флаконах по 10 мл (глазные капли)

Лекция № 23

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Среди инфекционных заболеваний в последние годы большую социальную значимость приобрел туберкулез. Возбудителем заболевания является кислотоустойчивая микобактерия туберкулеза (палочка Коха). Основные принципы медикаментозной терапии туберкулеза заключаются в следующем:

1. Длительный непрерывный курс лечения (12 месяцев и более);
2. Одновременное применение двух и более противотуберкулезных средств в начале лечения, что позволяет: а) начать химиотерапию, не дожидаясь результатов бактериологических исследований и б) преодолеть развитие резистентности у возбудителя.
3. Включение в комплекс медикаментозной терапии поливитаминов для уменьшения выраженности побочных эффектов от применения противотуберкулезных средств.

Химиотерапевтические противотуберкулезные средства включают в себя антибиотики и синтетические соединения, которые, в свою очередь, объединены в следующие группы:

- I группа — наиболее эффективные препараты:** изониазид и его производные; рифампицин.
- II группа — препараты средней эффективности:** стрептомицин, канамицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, флоримицин.
- III группа — препараты с умеренной эффективностью:** ПАСК, тиаоацетазон.
- IV группа — альтернативные средства:** фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин).

1. Противотуберкулезные средства I группы

К синтетическим противотуберкулезным средствам I группы относятся гидразиды изоникотиновой кислоты (ГИНК):

- изониазид (тубазид);
- фтивазид (ванизид, ваницид);
- метазид;
- салюзид растворимый.

Среди синтетических противотуберкулезных средств гидразиды изоникотиновой кислоты являются наиболее активными и действуют только на микобактерии туберкулеза и возбудителя проказы, которые относятся к кислотоустойчивым бактериям¹. Столь узкий спектр действия этой группы синтетических антибактериальных средств обусловлен структурными особенностями клеточной стенки возбудителей туберкулеза и лепры. Так, в отличие от других микроорганизмов, микобактерии туберкулеза характеризуются повышенным содержанием липидов, которые достигают 10-40% сухого веса микобактерии и обладают комплексным биологическим действием (табл. 1).

Сложный химический состав липидов клеточной стенки микобактерий и особенности физической структуры протоплазмы обеспечивают возбудителям туберкулеза устойчивость к кислотам, щелочам и спиртам. Кислотоустойчивость микобактерий непосредственно связана с присутствием в клетках *миколовых кислот*. Миколовые кислоты – это необычные высокомолекулярные (60-90 атомов углерода) разветвленные жирные кислоты, покрывающие всю поверхность клеточной стенки кислотоустойчивых бактерий сплошным гидрофобным слоем. Миколовые кислоты также находятся в стенках в свободном состоянии, в составе воска и корд-фактора.

Ввиду того, что миколовые кислоты, являющиеся специфическим компонентом кислотоустойчивых бактерий, служат мишенью для действия гидразидов изоникотиновой кислоты, активность ГИНК ограничивается возбудителями туберкулеза и лепры.

Нельзя не отметить еще одну особенность палочки Коха. Важным источником образования АТФ у микобактерий туберкулеза является система цитохромов, напоминающая митохондриальную дыхательную цепь у эукариот. В качестве связующего звена между НАДН-дегидрогеназой и цитохромом-*b* в переносящей системе микобактерии туберкулеза служит витамин B₉ (фолиевая кислота).

Таким образом, механизм действия гидразидов изоникотинвой кислоты включает следующие звенья:

- 1) ГИНК угнетают синтез миколовых кислот → нарушение структуры клеточной стенки → утрата кислотоустойчивости → бактериостатический и бактерицидный эффект на вне- и внутриклеточные формы микобактерий.

¹ Кислотоустойчивые бактерии – грамположительные бактерии, устойчивые к кислотам, щелочам и спиртам. Окрашиваются в розовый цвет по методу Циля-Нельсена.

Таблица 1

Зависимость свойств микобактерии туберкулеза от липидного состава клеточной стенки



2) Нарушение метаболизма фолиевой кислоты → угнетение НАДН-дегидрогеназой системы микобактерий → подавление синтеза пу-

ринов и пиримидинов → угнетение синтеза нуклеиновых кислот бактерий.

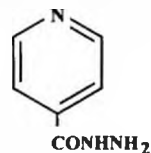
- 3) Замена никотиновой кислоты на изоникотиновую в реакциях синтеза никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД) → образуется **изо-НАД** вместо НАД → повышение активности флавиновых ферментов с образованием перекиси водорода вместо воды → индуцируют перекисное повреждение клеточных структур микобактерии туберкулеза.

Основным представителем и родоначальником этой группы синтетических противомикробных средств является гидразид изоникотиновой кислоты **изониазид** (рис. 1).

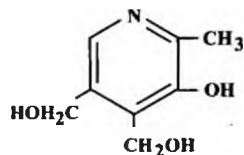


Рис. 1. Структурные формулы изоникотиновой кислоты и гидразида изоникотиновой кислоты – изониазида

Изониазид обладает высокой активностью в отношении микобактерий и применяется для лечения всех форм и локализаций активного туберкулеза у взрослых и детей. По сравнению с изониазидом **фтивазид** лучше переносится больными и реже вызывает побочные эффекты. Однако фтивазид медленнее всасывается из желудочно-кишечного тракта и концентрация его в крови меньше, чем у изониазида. Поэтому противотуберкулезная активность фтивазида ниже. **Метазид** по своим основным свойствам близок к фтивазиду и хорошо переносится. Серьезным достоинством **сальюзид** является наличие у него лекарственных форм для парентерального введения в сочетании с относительно низкой токсичностью.



Изониазид



Пиридоксин

Гидразиды изоникотиновой кислоты легко проникают через тканевые барьеры и накапливаются в бактериостатических концентрациях в ликворе и серозных полостях. Устойчивость микобактерий к гидразидам изоникотиновой кислоты развивается медленно. При назначении производных гидразида изоникотиновой кислоты следует учитывать, что скорость инактивации этих препаратов у разных больных неодинакова.

Следует отметить, что производные ГИНК по химическому строению напоминают витамин В₆ (пиридоксин). По этой причине производные гидразидов изоникотиновой кислоты в клетках человека блокируют фермент пиридоксалькиназу, необходимую для фосфорилирования пиридоксаль (рис. 2). В результате нарушается образование активной формы витамина В₆ (пиридоксальфосфата). Последний, являясь коферментом большого числа ферментов азотистого обмена (трансаминаз, декарбоксилаз аминокислот), необходим для белкового обмена и трансаминирования аминокислот. Кроме того, витамин В₆ принимает участие в обмене жиров, оказывает гипохолестеринемический эффект, участвует в процессах усвоения нервными клетками глюкозы, необходим для нормального функционирования печени и образования эритроцитов.

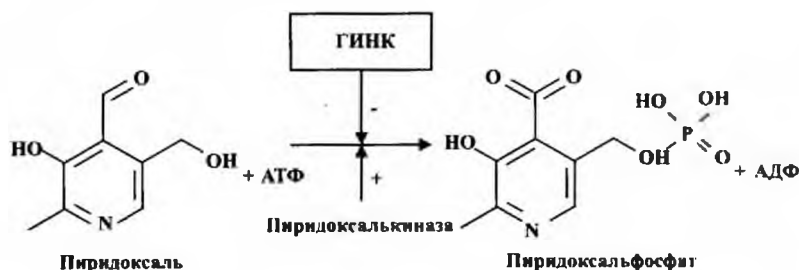


Рис. 2. Нарушение синтеза пиридоксальфосфата под действием гидразидов изоникотиновой кислоты (ГИНК)

Угнетение образования пиридоксальфосфата лежит в основе большинства побочных эффектов производных ГИНК. Основным отрицательным свойством гидразидов изоникотиновой кислоты является их нейротоксичность. Проявляется она главным образом невритами, в том числе иногда отмечается поражение зрительного нерва. Возможны неблагоприятные эффекты со стороны ЦНС (головная боль, бессонница, судороги, психические нарушения, расстрой-

ства памяти, нарушение равновесия). У некоторых больных отмечаются сухость в полости рта, тошнота, рвота, запоры, боли в области сердца, анемия. Учитывая этиологию названных побочных эффектов, предотвратить их развитие можно назначением витаминов группы В.

Противотуберкулезные антибиотики I ряда представлены рассмотренной ранее группой рифампицина (см. лекцию «Антибиотики»).

2. Противотуберкулезные средства II группы

Синтетические противотуберкулезные средства II группы

Высокой противотуберкулезной активностью характеризуется **этамбутол**. Бактериостатический эффект препарата обусловлен следующим **механизмом действия**: этамбутол проникает в активно растущие клетки микобактерий → ингибирует синтез РНК → нарушает клеточный метаболизм → подавляет размножение микобактерий.

Ввиду особенностей механизма действия этамбутол эффективен только в отношении интенсивно делящихся клеток. Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к этамбутолу практически не встречается. Вторичная устойчивость развивается очень медленно. Этамбутол препятствует развитию лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза к другим противотуберкулезным препаратам, что делает его ценным композиционным средством. Этамбутол подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. Назначают его при разных формах туберкулеза в сочетании с другими лекарственными средствами.

Этамбутол быстро накапливается в эритроцитах, которые превращаются в своеобразное депо этого препарата. Постепенно этамбутол равномерно распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. При лечении этамбутолом побочные реакции наблюдаются редко. Но иногда его назначение приводит к расстройствам зрения: снижение остроты зрения, дефекты полей зрения, изменения цветоощущения и т.д. При отмене препарата эти явления, как правило, проходят. Возможны такие побочные реакции как аллергия, нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

К синтетическим противотуберкулезным средствам II ряда относятся **аналоги гидразидов изоникотиновой кислоты**:

- этионамид (тионид, трекатор);

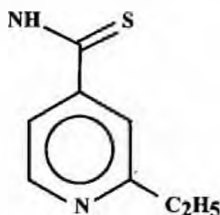
- протиионамид (тривентикс);
- пиазинамид (изопиазин, новамид).

Препараты этой группы имеют структурное сходство с производными гидразидов изоникотиновой кислоты (рис. 3) и поэтому по своим основным свойствам напоминают ГИНК.

Механизм действия аналогов гидразидов изоникотиновой кислоты следующий:

- 1) Угнетают синтез миколевых кислот → нарушение структуры клеточной стенки → утрата кислотоустойчивости → бактериостатический и бактерицидный эффект на вне- и внутриклеточные формы микобактерий.
- 2) Повышают активность флавиновых ферментов с образованием перекиси водорода вместо воды → индуцируют перекисное повреждение клеточных структур микобактерии туберкулеза.
- 3) Подавляют синтез пуринов и пиримидинов → угнетение синтеза нуклеиновых кислот бактерий.

а) Этионамид



б) Изониазид

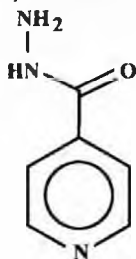


Рис. 3. Структурные формулы гидразидов изоникотиновой кислоты (изониазид) и аналогов ГИНК (этионамид)

Существенным отличием аналогов гидразидов изоникотиновой кислоты от производных ГИНК является их более низкая активность в отношении микобактерии туберкулеза. К аналогам ГИНК быстро развивается резистентность микобактерий. Вместе с тем, эти синтетические противотуберкулезные средства действуют на микобактерии, устойчивые к изониазиду и стрептомицину. Аналоги гидразида изоникотиновой кислоты применяются только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются при приеме **этионамида**. При использовании препарата отмечаются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе) и

аллергические реакции. Возможны нарушения со стороны центральной и периферической нервных систем, гепатит, ортостатический коллапс. Для устранения побочного действия этионамида назначают никотинамид и пиридоксин. При плохой переносимости этионамида рекомендуется использовать менее токсичный **протионамид**. По своей противотуберкулезной активности протионамид не отличается от этионамида. **Пиразинамид** эффективен у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом. Хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Устойчивость микобактерий развивается быстро. При длительном применении препарата возможно токсическое действие на печень и задержка в организме мочевой кислоты. Последнее может спровоцировать приступ подагры.

Противотуберкулезные антибиотики II ряда включают следующие препараты:

- аминогликозидные антибиотики (*стрептомицин, канамицин*);
- циклосерин (*новосерин, оксамицин, циклокарин*);
- флоримицин (*виомицин, виоцин*);
- капреомицин (*капастан*).

Препараты аминогликозидных антибиотиков подробно рассмотрены ранее в теме «Антибиотики»).

Циклосерин обладает широким спектром действия. Наиболее эффективен в отношении вне- и внутриклеточных микобактерий. На другие микроорганизмы влияет в больших концентрациях.

Механизм бактерицидного действия циклосерина близок к таковому у β -лактамов: обладая химическим сходством с D-аланином, циклосерин по принципу конкурентного антагонизма блокирует активность бактериальных ферментов D-аланин-рацемазы и D-аланин-синтетазы. В результате нарушается образование D-аланил-D-аланина, необходимого для построения клеточной стенки бактерий.

Назначают циклосерин при непереносимости или неэффективности других противотуберкулезных средств. Устойчивость микобактерий развивается медленно. При использовании циклосерина в основном наблюдаются нервно-психические нарушения: головные боли, головокружения, тремор, судороги, возбуждение или депрессия, психозы. Для коррекции изменений со стороны ЦНС вводят пиридоксин, глутаминовую кислоту, препараты АТФ.

Флоримицин оказывает специфическое бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза. Активен также в отношении грам «+» и грам «-» микробов. По **механизму действия** флоримицин

близок к стрептомицину. Препарат тормозит биосинтез белка бактериальной клетки и нарушает проницаемость цитоплазматической мембраны бактерий.

Флоримицин является резервным препаратом при лечении различных форм и локализаций туберкулеза. При применении флоримицина следует учитывать, что он может оказывать токсическое действие на слуховой нерв и вызывать поражения почек. По этой причине флоримицин нельзя комбинировать с аминогликозидными антибиотиками (стрептомицин, мономицин, канамицин и др.).

Капреомицин природный антибиотик-полипептид с бактериостатической активностью. Действует непродолжительно, по механизму действия аналогичен аминогликозидам.

При комбинации с другими противотуберкулезными средствами не отмечается перекрестной устойчивости между капреомицином и изониазидом, циклосерином, стрептомицином, пара-аминосалициловой кислотой, этамбутолом, этионамидом. Возможна перекрестная устойчивость между капреомицином и флоримицином, канамицином и неомицином.

Капреомицин применяют в лечение легочных форм туберкулеза. Прием капреомицина сопровождается развитием многочисленных побочных эффектов: нарушение слуха (ототоксичность), поражение почек (нефротоксичность), тромбоцитопения, поражения печени, аллергические реакции. Капреомицин не следует применять одновременно со стрептомицином и флоримицином во избежание усиления токсичного эффекта. Так как во время приема препарата возможна гипокалиемия (понижение уровня калия в крови), следует часто контролировать уровень калия в плазме крови.

3. Противотуберкулезные средства III группы

Противотуберкулезные средства III группы наименее эффективны и представлены следующими **синтетическими препаратами**:

- натрия пара-аминосалицилат (ПАСК)
- БЕПАСК;
- тиацетазон (*тибон, диазан*).

Каждое из этих лекарственных средств применяется только в комбинации с другими препаратами, так как обладает низкой активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

Натрия пара-аминосалицилат оказывает бактериостатическое действие на палочку Коха. Обладая структурным сходством с

парааминобензойной кислотой, ПАСК имеет аналогичный сульфаниламидам механизм действия (см. тема «Синтетические противомикробные средства: сульфаниламидные препараты, производные 8-оксихинолина, производные хинолона, фторхинолоны, производные нитрофурана, производные хиноксалина, оксазолидиноны»). Обратите внимание на суточную дозу препарата (около 10 г).

Устойчивость микобактерий к натрия пара-аминосалицилату развивается медленно. Комбинация натрия пара-аминосалицилата с другими противотуберкулезными средствами замедляет развитие устойчивости и усиливает действие других препаратов. При приеме внутрь ПАСК хорошо всасывается и проникает в ткани внутренних органов. Применяют препарат при всех формах туберкулеза.

Из побочных эффектов наиболее часты диспепсические расстройства: рвота, диарея, боли в области живота. Редко возникают агранулоцитоз, гепатит, кристаллурия. Возможны аллергические реакции и развитие зоба с явлениями гипотиреоза.

БЕПАСК является производным натриевой соли пара-аминосалициловой кислоты (ПАСК). В организме от препарата медленно отщепляется пара-аминосалициловая кислота, которая и оказывает лечебный эффект. Ясно, что механизм действия БЕПАСК аналогичен сульфаниламидам и натрия пара-аминосалицилату. Однако, в отличие от ПАСК, при применении БЕПАСК создается более постоянная концентрация в крови действующего вещества.

БЕПАСК хорошо переносится. Иногда наблюдаются диспепсические явления и аллергические реакции.

Тиоацетазон применяют при внелегочных формах туберкулеза и проказе. Препарат обладает бактериостатическим действием. Тиоацетазон может образовывать комплексные соли с медью, на чем основана гипотеза о механизме антибактериального действия препарата. Малые дозы тиоацетазона усиливают фагоцитарную способность нейтрофилов и моноцитов.

Устойчивость микобактерий развивается медленно. Для повышения терапевтического эффекта и уменьшения возможности появления резистентных форм туберкулезных микобактерий тиоацетазон обычно назначается в сочетании с фтивазидом, ПАСК, стрептомицином и другими противотуберкулезными средствами.

В связи с высокой токсичностью тиоацетазон имеет ограниченное применение. Лечение этим препаратом должно проводиться под строгим врачебным контролем. Прием тиоацетазона может вызвать

альбуминурию (белок в моче), гепатит, лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, анемию.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Изониазид (Isoniazidum) (Тубазид)	Внутрь 0,3; в/в кап 0,01 – 0,015/кг (в виде 2% раствора)	Порошок; таблетки по 0,1, 0,2 и 0,3; ампулы по 5 мл 10% раствора
Этамбутол (Ethambutolum) (Диамбутол)	Внутрь 0,025/кг	Таблетки по 0,1, 0,2 и 0,4
Этионамид (Ethionamidum) (Тионид)	Внутрь 0,25	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25
Протионамид (Protonamidum) (Тревинтис)	Внутрь 0,25	Таблетки, драже по 0,25
Пиразинамид (Pirazinamidum) (Изопиразин)	Внутрь 1,0	Таблетки по 0,5 и 0,75
Циклосерин (Cycloserinum) (Новосерин)	Внутрь 0,25	Таблетки, капсулы по 0,25
Флоримицина сульфат (Florimycini sulfas) (Виомицин)	В/м 0,5 – 1,0	Флаконы по 0,5 и 1,0
Натрия парааминосалицилат (Natrii paraaminosalicylas) (ПАСК)	Внутрь 3,0-10,0; в/в кап 250 мл 3% раствора	Порошок; таблетки по 0,5; гранулы (2,0 препарата в 6,0 гранул); флаконы по 250 и 500 мл 3% раствора
Тиоацетазон (Thioacetazonum) (Тибон)	Внутрь 0,05	Таблетки по 0,025 и 0,05

Лекция № 24

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА: СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА, ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА, ФТОРХИНОЛОНЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА, ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА, ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Важное место в лечении инфекционных заболеваний сегодня занимают синтетические противомикробные средства, к которым относятся следующие группы лекарственных средств:

- Сульфаниламидные препараты;
- Производные 8-оксихинолина;
- Производные хинолона;
- Фторхинолоны;
- Производные нитрофурана;
- Производные хиноксалина;
- Оксазолидиноны.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Первыми химиотерапевтическими антибактериальными средствами широкого спектра действия были сульфаниламиды. Внедренные в практику еще в 30-х годах XX века, эта группа противомикробных средств доказала свою высокую эффективность, и хотя в 70-80-х годах интерес к сульфаниламидам несколько ослабел, сегодня они вновь приобретают должную значимость.

Химически данная группа препаратов является производными сульфаниламида (амида сульфаниловой кислоты, рис. 1).

Создание наиболее эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных сульфаниламидов основано на замещении атома водорода в амидной группе ($-N^1H_2$). Наличие свободной аминогруппы ($-N^4H_2$) в пара-положении обязательно для противомикробного действия. В связи с этим к замещению атомов водорода у N^4 прибегают крайне редко. Это допускается только в том случае, если в организме радикал отщепляется и аминогруппа высвобождается (см. далее *фталилсульфатазол*).

Ключевой особенностью сульфаниламидов является их химическое сходство с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК, рис. 1), кото-

рая, как известно, необходима прокариотам для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований – структурных компонентов нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). У прокариотов ПАБК включается в структуру *дигидрофолиевой кислоты* (ДГФК, рис. 2), которую синтезируют многие микроорганизмы. Значительное химическое сходство парааминобензойной кислоты и сульфаниламидов позволяет последним *конкурировать* с ПАБК за связывание с субстратом, нарушая метаболизм микроорганизмов.

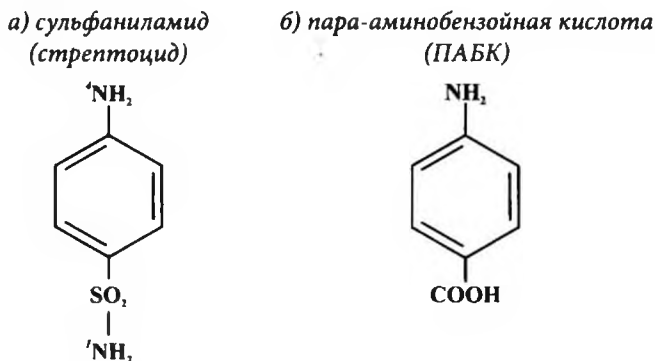


Рис. 1. Химическая структура сульфаниламида (стрептоцида, а) и парааминобензойной кислоты (ПАБК, б)

Таким образом, в основе механизма действия сульфаниламидов лежит принцип конкурентного антагонизма, который можно представить следующим образом: вследствие структурного сходства сульфаниламиды захватываются микробной клеткой вместо ПАБК → нарушают утилизацию ПАБК и конкурентно блокируют фермент *дигидроптероатсинтазу* → нарушение синтеза ДГФК → уменьшение образования *тетрагидрофолиевой кислоты* (ТГФК) → нарушение нормального синтеза пуринов и пиримидинов → угнетение синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) → подавление роста и размножения микроорганизмов (*бактериостатический эффект*, рис. 2).

Сульфаниламиды обладают высокой избирательностью противомикробного действия. Это объясняется тем, что клетки эукариотов не содержат дигидроптероатсинтазу (субстрат для действия сульфаниламидов) и утилизируют уже готовую фолиевую кислоту. Последняя поступает в организм человека с пищей в виде витамина или синтезируется нормальной микрофлорой кишечника.

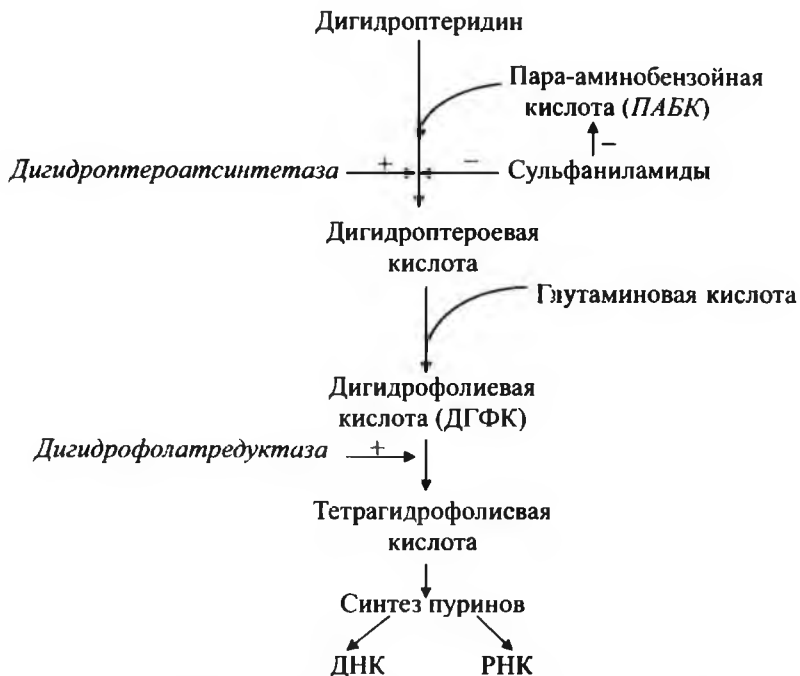


Рис. 2. Схема синтеза пуриновых оснований в бактериальной клетке

Спектр антимикробного действия сульфаниламидов довольно широк и включает следующих возбудителей инфекционных заболеваний:

а) бактерии:

- патогенные кокки (грамположительные и грамотрицательные);
- кишечная палочка;
- возбудители дизентерии (шигеллы);
- холерный вибрион;
- возбудители газовой гангрены (клостридии);
- возбудитель сибирской язвы;
- возбудитель дифтерии;
- возбудитель катаральной пневмонии.

б) хламидии:

- возбудители трахомы;
- возбудитель орнитоза;
- возбудитель пахового лимфогранулематоза.

в) актиномицеты (грибы).

г) простейшие:

- токсоплазмы;
- плазмодии малярии.

Большой практический интерес представляют сульфаниламиды для резорбтивного действия. Несмотря на многочисленность этой группы препаратов, основное отличие сульфаниламидов для резорбтивного действия заключается в особенностях их фармакокинетики, что нашло отражение в их классификации:

Сульфаниламиды короткого действия (назначают 4-6 раз в сутки, $t_{1/2} < 10$ ч):

- сульфаниламид (стрептоцид);
- сульфадимидин (сульфадимезин);
- сульфатиазол (норсульфазол);
- сульфазтидол (этазол);
- сульфакарбамид (уросульфан);
- сульфазоксазол.

Сульфаниламиды средней продолжительности действия (назначают 3-4 раза в сутки, $t_{1/2}$ 10 – 24ч):

- сульфадиазин (сульфазин);
- сульфаметоксазол;
- сульфамоксал.

Сульфаниламиды длительного действия (назначают 1-2 раза в сутки, $t_{1/2}$ 24 – 48 ч):

- сульфациридазин;
- сульфамонометоксин;
- сульфадиметоксин.

Сульфаниламиды сверхдлительного действия (назначают 1 раз в сутки, $t_{1/2} > 48$ ч):

- сульфаметоксипиразин (сульфален);
- сульфадоксин.

Длительность действия сульфаниламидов определяется их способностью связываться с белками плазмы, скоростью метаболизма и выведения.

Особое внимание следует уделить метаболизму сульфаниламидов, так как этот аспект фармакокинетики не только влияет на продолжительность действия рассматриваемых противомикробных средств, но и определяет развитие ряда клинически значимых эффектов.

Прежде всего, выделим черты метаболизма, присущие всем сульфаниламидным препаратам: биотрансформация сульфаниламидов

происходит в печени и заключается в присоединении низкомолекулярных эндогенных соединений к аминогруппе в четвертом пара-положении ($-N^4H_2$). Образующиеся при этом соединения лишены антибактериальной активности, так как утрачивается химическое сходство с парааминобензойной кислотой.

Отличительной особенностью сульфаниламидов короткого действия и средней продолжительности действия является присоединение молекулы уксусной кислоты по N^4 – *ацелирование сульфаниламидов*. Образующиеся ацелированные производные сульфаниламидов (*ацетаты*) являются слабыми кислотами и хорошо растворяются в плазме крови (так как благодаря слабощелочному рН крови находятся в ионизированном состоянии). Однако, попадая в первичную мочу, где среда кислая, ацелированные производные сульфаниламидов становятся неионизированными, плохо растворимыми в воде и образуют кристаллы (*кристаллурия*), выпадающие в осадок. Вероятность выпадения кристаллов в почках можно уменьшить путем введения больших объемов жидкостей, особенно щелочных (так как кислая среда благоприятствует выпадению в осадок сульфаниламидов и их ацелированных производных).

Степень ацелирования разных препаратов неодинакова. Так, *сульфакарбамид*, быстро выделяясь почками, ацелируется в меньшей степени, создавая высокую антимикробную концентрацию в моче, при этом отрицательного влияния на функцию почек практически не оказывает, что и определяет его показания к применению – инфекции мочевыводящих путей (пиелит, пиелонефрит, гидронефроз, цистит).

Сульфаниамиды длительного и сверхдлительного действия конъюгируют с глюкуроновой кислотой, т.е. подвергаются реакции *глюкуронидации*. Этот путь биотрансформации сульфаниламидов не затрагивает аминогруппу в четвертом пара-положении ($-N^4H_2$), которая остается свободной. В результате глюкурониды сульфаниламидов сохраняют свою антибактериальную активность и эффективны в терапии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей. Важно, что образующиеся глюкурониды хорошо растворимы и не выпадают в осадок в моче. Поэтому для сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия кристаллурия нетипична. Вместе с тем, в процессе биотрансформации эти группы препаратов истощают запасы глюкуроновой кислоты, необходимой для метаболизма как экзогенных, так эндогенных соединений. В частности, глюкуроновая кислота – необходимый компонент метаболизма билирубина, а ее не-

достаток может стать причиной желтухи. Поэтому сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия противопоказаны детям и лицам с заболеваниями печени.

Различная продолжительность действия сульфаниламидных препаратов диктует и особенности режима их дозирования. Терапию сульфаниламидами проводят, начиная с ударной дозы, а затем, при достижении необходимой концентрации препарата, переходят на поддерживающую, при условии соблюдения определенных интервалов между приемами препарата.

1. Схема применения препаратов короткого действия

В первый прием назначают ударную дозу препарата, которая в зависимости от тяжести заболевания составляет 2,0-4,0. В последующие приемы назначают поддерживающую дозу лекарственного средства (1,0) по следующей схеме:

1-2-й день по 6,0 препарата в сутки (каждые 4 часа по 1,0);

3-4-й день по 4,0 препарата в сутки (каждые 6 часов по 1,0);

5-6-й день по 3,0 препарата в сутки (каждые 8 часов по 1,0).

Курсовая доза сульфаниламидов короткого действия составляет 25,0-30,0. При тяжелом течении заболевания через 5-6 дней после первого курса лечения проводят повторный пятидневный цикл. Лишь при такой схеме сульфаниламидные препараты проявляют достаточно высокую противомикробную эффективность.

2. Схема применения препаратов средней продолжительности действия

Ударная доза сульфаниламидов средней продолжительности действия составляет 2,0-4,0, а поддерживающая доза – 1,0 препарата. Сульфаниламиды средней продолжительности действия назначают первые два дня по 1,0 каждые 4 часа, а в дальнейшем – по 1,0 каждые 6-8 часов. Лечение проводят до нормализации температуры тела и в последующие 3 суток.

3. Схема применения препаратов длительного действия

В первый прием назначают 1,0-2,0 лекарственного средства (ударная доза), а затем – по 0,5-1,0 препарата 1 раз в сутки (поддерживающая доза) в течение 7-14 дней.

4. Схема применения препаратов сверхдлительного действия

Ударная доза сульфаниламидов сверхдлительного действия составляет 1,0, а поддерживающая доза – 0,2 препарата. При острых инфекционных заболеваниях эти лекарственные средства назначают 1 раз в сутки, а при хронических, длитель-

но текущих инфекциях и для длительной профилактики (при ревматоидных заболеваниях, хроническом бронхите и др.) – 1 раз в 7-10 дней.

Назначение высоких доз сульфаниламидных препаратов – залог успеха противомикробной терапии, так как только в этих условиях создаются максимально высокие концентрации лекарственного средства вокруг бактериальной клетки, что лишает ее возможности захватывать пара-аминобензойную кислоту.

При использовании препаратов длительного действия в организме создаются стабильные концентрации вещества. Это является их несомненным преимуществом при антибактериальной терапии. Однако если возникают побочные явления, продолжительный эффект играет отрицательную роль, так как при вынужденной отмене препарата должно пройти несколько дней, прежде чем закончится его действие. Эти препараты наиболее целесообразно использовать при хронических инфекциях и для профилактики инфекций (например, в послеоперационном периоде).

Следует также учитывать, что концентрация препаратов продолжительного действия в спинномозговой жидкости невелика (5-10% от концентрации в плазме крови). Этим они отличаются от сульфаниламидов непродолжительного действия, которые накапливаются в ликворе в довольно больших количествах (50-80% от концентрации в плазме). Последние преимущественно назначают при острых инфекционных заболеваниях.

Сульфаниламиды резорбтивного действия применяются при менингите, заболеваниях органов дыхания, инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, пиелит, цистит, гидронефроз), инфекциях желчевыводящих путей.

К сульфаниламидам, действующим в просвете кишечника, относятся:

- фталилсульфатиазол (*фталазол*); назначают 4-6 раз в сутки;
- сульфатуанидин (*сульгин*); 4-6 раз в сутки;
- фтазин; первоначально – 2,0, а затем по 1,0.

Отличительной особенностью этих препаратов является их плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта, поэтому в просвете кишечника создаются высокие концентрации веществ. Прямыми показаниями к назначению сульфаниламидов, действующих в просвете кишечника, являются дизентерия, энтероколит, дуоденит, колит, а также профилактика кишечной инфекции в послеоперационном периоде. Учитывая, что микроорганизмы при этих заболеваниях

локализуются не только в просвете, но и в стенке кишечника, их целесообразно сочетать с хорошо всасывающимися сульфаниламидами. Часто сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника, комбинируют с антибиотиками.

Особого внимания среди препаратов данной подгруппы сульфаниламидов заслуживает **фталилсульфатиазол**, у которого аминогруппа в четвертом пара-положении ($-N^4H_2$) соединена с остатком фталевой кислоты. Учитывая вышесказанное, ясно, что в исходном виде фталилсульфатиазол не обладает фармакологической активностью, а противомикробное действие препарата развивается после отщепления в кишечнике фталевой кислоты от N^4 и высвобождения активной аминогруппы. Фталилсульфатиазол (фталазол) – это яркий пример *пролекарства* (см. тему «Общая фармакология»).

Применение сульфаниламидов, действующих в просвете кишечника, желательно сочетать с витаминами группы В. Это целесообразно в связи с подавлением роста и размножения кишечной палочки, участвующей в синтезе этих витаминов.

Сульфаниламиды местного действия включают:

- **сульфацетамид** (сульфацил-натрий, альбуцид);
- **сульфадиазин серебра** (сульфаргин);
- **сульфатиазол серебра** (аргосульфан)

Местно сульфаниламиды назначают в виде растворов и мазей для лечения и профилактики конъюнктивита, блефарита, гонорейного поражения глаз, язв роговицы, ожоговой и раневой инфекции глаз. Важно, что для достижения терапевтического эффекта местно сульфаниламиды используют в очень высоких концентрациях. Например, терапевтическая концентрация сульфацетамида составляет 30%. Как и в случае с сульфаниламидами для резорбтивного действия, высокие концентрации препарата в очаге инфекции при местном его применении позволяют сульфаниламиду «победить» парааминобензойную кислоту в конкурентной «борьбе» за связывание с субстратом.

Необходимо учитывать, что «конкурентноспособность» сульфаниламидов резко падает в присутствии гноя, раневого отделяемого, некротических масс, так как там содержится большое количество парааминобензойной кислоты. Поэтому сульфаниламиды следует применять только после первичной хирургической обработки раны и в условиях «чистой» раны.

Следует также отметить, что совместное применение сульфаниламидов с другими лекарственными средствами, являющимися производными пара-аминобензойной кислоты (например, бензокаи-

ном), также резко снижает их противомикробную активность, и по этой причине такие комбинации препаратов бессмысленны (*фармакологическая несовместимость*).

Увеличить антимикробную активность сульфаниламидов для местного применения можно, включив в молекулу лекарственного средства атом серебра. Хорошо известно, что соли серебра обладают собственным противомикробным действием, механизм которого выглядит следующим образом: диссоциация серебряной соли → высвобождение ионов серебра → взаимодействие ионов серебра с SH-группами (сульфгидрильными или тиоловыми группами) структурных белков и белков-ферментов микроорганизмов → образование дисульфидных мостиков (S-S) между аминокислотами → нарушение структуры и функции белков (*коагуляция белков*) → гибель бактерий.

В результате *непрямого потенцированного синергизма* между сульфаниламидом и ионом серебра эффект таких препаратов как *сульфадиазин серебра* и *сульфатиазол серебра* становится *бактерицидным*. Следует отметить, что, коагулируя белки воспалительного экссудата, соли серебра оказывают противовоспалительное действие, что характерно для рассматриваемых сульфаниламидных препаратов.

Сульфаниламиды, комбинированные с салициловой кислотой:

- сализосульфапиридин (*сульфасалазин*);
- сализопиридазин (*салазодин*);
- салазодиметоксин.

Указанные препараты сочетают в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты. В толстом кишечнике под влиянием микрофлоры происходит гидролиз этих соединений и из них высвобождаются месалазин (5-аминосалициловая кислота) и сульфаниламидный компонент. Такие сульфаниламиды обладают антибактериальным и противовоспалительным эффектами (который основан на ингибировании синтеза простагландинов). Их применяют при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона (гранулематозном колите).

Известными *сульфаниламидами, комбинированными с триметопримом*, являются:

- ко-тримоксазол (*бактрим, бисептол*);
- лидаприм;
- сульфатон;
- гросептол;
- потесептил.

Сочетание сульфаниламидов с *триметопримом* представляет особый интерес, так как последний, блокируя дигидрофолатредуктазу, подавляет переход дигидрофолиевой в тетрагидрофолиевую кислоту (рис. 2). Таким образом, химиотерапевтическое действие комбинации сульфаниламидов с триметопримом реализуется на двух разных этапах биосинтеза прекурсоров нуклеиновых кислот, что существенно повышает противомикробную активность таких препаратов. Наблюдаемый в данном случае вид взаимодействия лекарственных средств представляет собой *непрямой потенцированный синергизм*. Эффект становится *бактерицидным* – то есть развивающиеся изменения со стороны клеточных мембран, внутриклеточных органелл и обмена веществ микроорганизмов несовместимы с жизнью и приводят к их гибели.

Важно, что сродство триметоприма к бактериальной дигидрофолатредуктазе в 50 000 раз выше, чем к дигидрофолатредуктазе клеток млекопитающих. Это является основой избирательного действия триметоприма. Однако эта избирательность может утрачиваться (например, вследствие приема высоких доз таких препаратов), что приводит к угнетению клеток красного ростка костного мозга и у макроорганизма. В целом из всех рассмотренных групп сульфаниламидов данная группа наиболее токсична, так как влияет на процессы, протекающие и в организме человека. По этой причине эти препараты противопоказаны детям до двух лет.

За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают другим антимикробным средствам и обладают сравнительно высокой токсичностью. Их назначают главным образом при непереносимости антибиотиков или развитии толерантности к ним. По этой причине нередко сульфаниламиды комбинируют с некоторыми антибиотиками. Кроме того, в связи с многолетним, часто бесконтрольным и неоправданным применением сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность. Развитие толерантности может быть связано с повышением интенсивности синтеза микроорганизмами дигидрофолиевой кислоты. Следует учитывать, что в этом случае развивается перекрестная устойчивость.

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

Препараты этого ряда обладают антибактериальным и антипротозойным действием. Механизм бактериостатического действия производных 5-нитро-8-оксихинолина включает:

- селективное ингибирование синтеза бактериальной ДНК;
- образование неактивных комплексов с металлосодержащими ферментами возбудителя;
- блокаду ферментов окислительного фосфорилирования, что приводит к нарушению образования у возбудителя АТФ;
- галогенизацию и денатурацию (в больших концентрациях) белков возбудителя.

К противомикробным представителям 5-нитро-8-оксихинолина относятся:

- нитроксолин (5-НОК);
- интестопан;
- энтеросептол (*хиноформ, бурдилор и др.*).

Нитроксолин (5-НОК) выделяется в неизменном виде с мочой, где накапливается в бактериостатических концентрациях. В связи с этим препарат применяют как уроантисептик при инфекциях мочевыводящих путей, для профилактики инфекций после операций на почках и мочевыводящих путях, а также для профилактики инфекционных осложнений после диагностических манипуляций (катетеризация мочевых путей, цистоскопия). Следует учитывать, что при приеме этого препарата моча приобретает шафраново-желтый цвет. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Кроме того, оказывает угнетающее влияние на некоторые дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Нитроксолин хорошо переносится и практически не вызывает побочных эффектов. Однако к препарату довольно быстро развивается устойчивость микроорганизмов.

Интестопан обладает антибактериальной и антипротозойной активностью и показан при острых и хронических энтероколитах, амёбной и бациллярной дизентерии, гнилостной диспепсии. Так как молекула интестопана содержит ионы брома, во избежание развития *бромизма*¹ необходимо строго придерживаться режима дозирования препарата.

¹ Бромизм – хроническое отравление бромом. Проявляется апатией, малокровием, исхуданием, в редких случаях развиваются затруднение речи, слабость и дрожание конечностей, иногда появляются на коже темно-красные узелки наподобие угрей.

Энтеросептол практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта и не оказывает системного действия. Применяют препарат при ферментативной и гнилостной диспепсиях, бациллярной дизентерии, протозойных колитах, для лечения амёбоносителей. Энтеросептол часто комбинируют с другими противомикробными средствами. Курс лечения энтеросептолом не должен превышать 4 недель, так как длительное применение препарата может вызвать периферические невриты, миелопатию¹, поражение зрительного нерва. Кроме того, молекула энтеросептола (5-хлор-7-йод-8-оксихинолин) содержит йод, что при передозировке препарата может привести к **йодизму**². По этой же причине энтеросептол с осторожностью следует назначать больным с патологией щитовидной железы.

Энтеросептол входит в состав таких комбинированных лекарственных средств как «**мексаза**» и «**мексаформ**».

В препарате **мексаформ** антибактериальный и антипротозойный эффект **энтеросептола** усиливается за счет другого противомикробного средства – **4,7-фенантролин-5,6-хинона** (энтобекс). Последний оказывает сильное угнетающее влияние на патогенную флору кишечника, уменьшает бродильные и гнилостные процессы, не влияя на нормальную флору.

Оксифенония бромид в составе мексазы по химическому строению близок к М-холиноблокатору метацину и является холино- и спазмолитиком. Применяют мексаформ при расстройствах пищеварения, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Препарат показан при метеоризме, запорах, диарее, при бродильной и гнилостной диспепсии. Как профилактическое средство назначают перед операциями на желудочно-кишечном тракте.

Мексаза помимо антибактериального действия обладает ферментной активностью. Наряду с **энтеросептолом** и **4,7-фенантролин-5,6-хиноном** мексаза содержит **бромелин**, **панкреатин** и **дегидрохолевую кислоту**. Бромелин является смесью растительных протеолитических ферментов из ананаса. Способствует расщеплению белков, как в желудке, так и в кишечнике. Панкреатин обеспечивает переваривание

¹ Миелопатия – общее название невоспалительных поражений спинного мозга, обусловленных внесозговыми воздействиями.

² Йодизм – отравление йодом, с характерными симптомами: окрашивание полости рта, специфический запах изо рта, рвота желтоватыми или синеватыми массами, диарея, боль и жжение в горле, сильная жажда, головокружение, слабость и судороги.

белков, углеводов и жиров. Образующиеся при этом пептоны и аминокислоты стимулируют физиологическую секрецию поджелудочной железы и желез тонкого кишечника. Дегидрохолевая кислота эмульгирует жиры, оказывает желчегонное действие, стимулирует функцию поджелудочной железы. Подобное сочетание лекарственных средств делает мексазу эффективной при различных расстройствах пищеварения: гастриты, энтероколиты, хронические заболевания желчного пузыря, недостаточность функции поджелудочной железы и т.д.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Производные хинолона представлены следующими препаратами: *кислота налидиксовая (неграм)*, *кислота оксолиниевая (кислота оксолиновая)* и *кислота пипемидиевая (кислота пипемидовая)*.

К числу первых производных хинолона, нашедших практическое применение, относится *кислота налидиксовая (неграм)*. Механизм ее противомикробного действия включает следующие моменты:

- угнетение синтеза ДНК;
- взаимодействие с металлосодержащими ферментами возбудителя;
- участие в реакциях перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Спектр действия кислоты налидиксовой включает только грам-отрицательные бактерии. Она эффективна в отношении кишечной палочки, протей, клебсиелл, шигелл, сальмонелл. Синегнойная палочка устойчива к данному препарату. Ценным качеством кислоты налидиксовой является его активность в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам. Резистентность бактерий к препарату развивается довольно быстро (иногда через несколько дней после начала лечения).

Выводится кислота налидиксовая (и ее метаболиты) главным образом почками, вследствие чего в моче создаются достаточно высокие концентрации вещества. Поэтому основное применение – инфекции мочевыводящих путей, а также профилактика инфекций при операциях на почках и мочевом пузыре.

Кислота оксолиниевая и *кислота пипемидиевая* аналогичны по фармакологическому действию кислоте налидиксовой.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Фторхинолоны были созданы в ходе изучения описанных выше производных хинолона. Оказалось, что добавление в хинолоновую структуру атома фтора существенно усиливает антибактериальный эффект препарата. На сегодняшний день фторхинолоны являются одними из самых активных химиотерапевтических средств, по силе действия не уступая самым мощным антибиотикам.

Фторхинолоны представляют собой синтетические противомикробные средства, содержащие в положении 7 хинолонового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 – атом фтора (рис. 3).

Фторхинолоны разделяют на три поколения.

Фторхинолоны I поколения (содержат 1 атом фтора):

- ципрофлоксацин (ципробай, ципролет);
- пефлоксацин (абактал, пелокс);
- офлоксацин (таривид, заноцид);
- норфлоксацин (номицин, нолицин);
- ломефлоксацин (максаквин, ксенаквин).

Фторхинолоны II поколения (содержат 2 атома фтора):

- левофлоксацин (таваник);
- спарфлоксацин (спарфло).

Фторхинолоны III поколения (содержащие 3 атома фтора):

- моксифлоксацин (авелокс);
- гатифлоксацин;
- гемифлоксацин;
- наdifлоксацин.

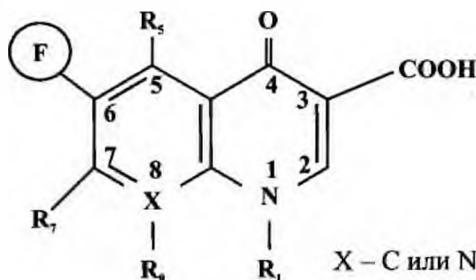


Рис. 3. Общая структурная формула фторхинолонов

Среди известных синтетических противомикробных средств фторхинолоны обладают самым широким спектром действия и значительной антибактериальной активностью. Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протей, клебсиелл, хеликобактерий, синегнойной палочки. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) действуют на микобактерии туберкулеза (могут применяться в комбинированной терапии при лекарственно-устойчивом туберкулезе). К фторхинолонам не чувствительны спирохеты, листерии и большинство анаэробов. Фторхинолоны действуют на вне- и внутриклеточно локализованные микроорганизмы. Резистентность микрофлоры к фторхинолонам развивается относительно медленно.

В основе противомикробного действия фторхинолонов лежит блокада двух жизненно важных ферментов бактериальной клетки: **ДНК-гиразы** (топоизомеразы II типа) и **топоизомеразы IV типа**. Для понимания биологической роли этих ферментов необходимо вспомнить, что ДНК прокариотов представляет собой двухцепочечную кольцевую замкнутую структуру, свободно расположенную в цитоплазме клетки (рис. 4 - 1). Две нити молекулы ДНК ковалентно связаны между собой посредством водородных связей и плотно упакованы в виде спиральной структуры (рис. 4 - 2). При определенных условиях нити ДНК могут раскручиваться и разъединяться (рис. 4 - 3). Причины этого явления могут быть как физиологическими, так и патологическими: синтез молекулы РНК на матрице ДНК, повреждающие экзогенные факторы, радиация, мутации и др. Сохранение и восстановлению структуры ДНК осуществляют топоизомеразы. При этом **топоизомераза IV** типа восстанавливает ковалентное замыкание нитей ДНК и устраняет дефекты в молекуле (рис. 4 - 4). **ДНК-гираза** – это фермент, который также относится к классу топоизомераз и обеспечивает суперспирализацию, сохраняя плотно упакованную спиралевидную структуру ДНК (рис. 4 - 5). Для примера: диаметр клетки кишечной палочки составляет 1 нм, при этом длина ее ДНК в развернутом виде равна 1000 нм. Естественно, что в клетке она очень плотно сворачивается.

Таким образом, ДНК-гираза и топоизомераза IV типа обеспечивают процессы, необходимые для нормального функционирования бактериальной клетки и поддержания стабильности ее клеточных структур. Нарушение функционирования этих ферментных систем приводит к раскручиванию молекулы ДНК, которая приобретает

«творожистый» вид. Клетка в таких условиях существовать не может, активируется апоптоз, и она гибнет.

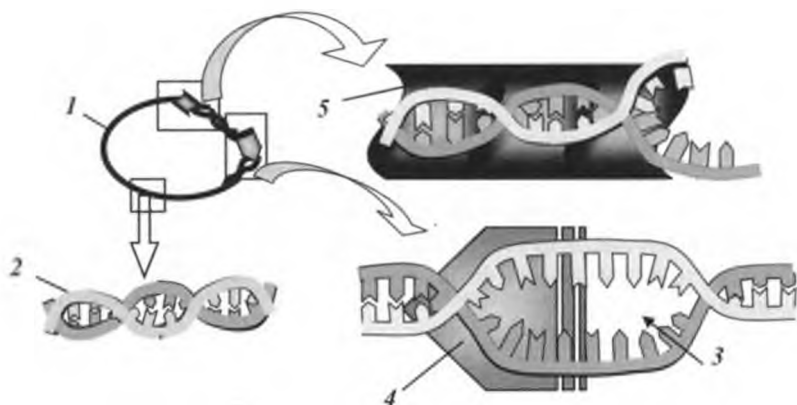


Рис. 4. Функция топоизомераз

В целом механизм действия фторхинолонов можно представить следующим образом (рис. 5).

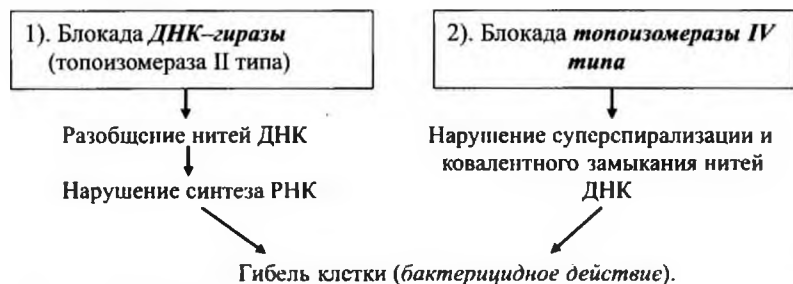


Рис. 5. Механизм действия фторхинолонов

Избирательность антимикробного действия фторхинолонов связана с тем, что в клетках макроорганизма отсутствует топоизомераза II типа. Однако, учитывая близкое структурное и функциональное родство ферментных систем клеток прокариотов и эукариотов, фторхинолоны зачастую утрачивают свою избирательность действия и повреждают клетки макроорганизма, вызывая многочисленные побочные эффекты. Наиболее значимые побочные эффекты фторхинолонов и механизмы их развития приведены в таблице 1.

Побочные действия фторхинолонов

Название побочного действия	Механизм побочного действия
Фототоксичность	Ультрафиолетовые лучи (УФ) – разрушают фторхинолоны с образованием свободных радикалов, повреждающих структуру кожи
Артротоксичность (нарушение развития хрящевой ткани, хромота)	Связывание ионов Mg^{2+} , необходимых для функционирования ДНК хондроцитов (клеток хрящевой ткани)
Взаимодействие с теофиллином	Ингибирование метаболизма теофиллина и повышение его концентрации в крови

Ввиду указанной выше артротоксичности фторхинолоны противопоказаны беременным и детям, так как могут вызывать нарушение формирования скелета у детей. Их следует с осторожностью комбинировать с другими лекарственными средствами, так как фторхинолоны являются ингибиторами цитохрома P_{450} . Кроме того, эти препараты могут вызывать изменение картины крови, диспепсические и аллергические реакции, неврологические расстройства. Поэтому применение фторхинолонов ограничено.

Наиболее целесообразно назначать препараты этой группы при таких тяжелых инфекциях как сепсис, перитонит, менингит, остеомиелит, туберкулез и др. Фторхинолоны показаны при инфекциях мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, костей и суставов. В пульмонологической практике наиболее популярны фторхинолоны II и III поколений. Их иногда называют “респираторные фторхинолоны”. Некоторые новые фторхинолоны обладают высокой активностью в отношении анаэробов, что позволяет применять их при смешанных инфекциях в режиме монотерапии.

Высокая эффективность фторхинолонов при инфекциях практически любой локализации во многом обусловлена следующими особенностями их фармакокинетики:

1. Для препаратов этой группы характерен выраженный постантибиотический эффект.

2. Фторхинолоны хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, кости, предстательную железу.
3. Фторхинолоны создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от приема пищи.
4. Имеются сведения, что фторхинолоны обладают иммуномодулирующим эффектом, повышая фагоцитарную активность нейтрофилов.

Выраженная бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель. Например, ципрофлоксацин в виде ушных капель (**ципромед**, вязкий 0,3%-ный раствор ципрофлоксацина гидрохлорида) широко используется в оториноларингологической (ЛОР) практике при лечении острого и хронического отита, для профилактики инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах на органе слуха. Глазные капли ципрофлоксацина (**ципрофлоксацин-АКОС**, 0,3%-ный раствор) доказали свою эффективность при конъюнктивите, кератите, язвах роговицы, мейбомите (ячмень) и ряде других заболеваний глаз. Лекарственные формы офлоксацина для местного применения представлены препаратами **флоксал** и **унифлокс**. Флоксал выпускается в виде глазных капель и глазной мази, которые наряду с бактериальной инфекцией глаз, эффективны при заболеваниях, вызванных хламидиями. Унифлокс применяется в виде глазных и ушных капель. Не менее популярны ушные и глазные капли **нормакс**, действующим веществом которых является норфлоксацин. Лекарственной формой ломефлоксацина для местного применения является препарат **окацин**, выпускаемый в виде глазных и ушных капель.

Наличие у современных фторхинолонов лекарственных форм для внутривенного введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью позволяют использовать их для *ступенчатой терапии*, которая заключается в двухэтапном применении таких препаратов. На первом этапе противомикробное лекарственное средство вводится парентерально, а на втором – переходят на энтеральный путь введения препарата.

Достоинство ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения противомикробного препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохране-

нии высокой клинической эффективности терапии и уменьшении числа и выраженности побочных эффектов (рис. 6). Кроме того, такая схема применения противомикробных средств учитывает индивидуальные особенности пациента и тяжесть инфекционного заболевания. Выбор оптимального антибактериального препарата для второго этапа ступенчатой терапии основан на следующих требованиях:



Рис. 6. Преимущества ступенчатой антибактериальной терапии

- Пероральный антибиотик тот же, что и парентеральный, так как использование антибактериального средства другого класса может стать причиной клинической неэффективности вследствие резистентности к нему возбудителя, неэквивалентной дозы или новых нежелательных реакций;
- Доказанная клиническая эффективность при лечении данного заболевания.
- Наличие различных пероральных форм (таблетки, растворы и т.д.).
- Высокая биодоступность.
- Отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне всасывания.
- Хорошая переносимость при пероральном приеме.
- Длительный интервал дозирования.
- Низкая стоимость.

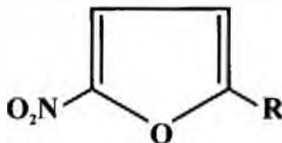
¹ Нозокомиальные инфекции (внутрибольничные, госпитальные) – любые клинически выраженные заболевания микробного происхождения, поражающие больного в результате его госпитализации или посещения лечебного учреждения с целью лечения.

Фторхинолоны в полной мере отвечают перечисленным требованиям и с этих позиций являются оптимальными препаратами для ступенчатой антибактериальной терапии. Хорошо известно, что для препаратов этой группы характерна высокая биодоступность при приеме внутрь, активность в отношении большинства известных возбудителей бактериальной инфекции, доказанная клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость, минимальное взаимодействие с другими препаратами.

Прекрасными кандидатами для ступенчатой терапии у госпитализированных больных являются **левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин**.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Производные нитрофурана имеют следующее строение и характеризуются наличием нитрогруппы в 5 положении с различными радикалами (R) во 2 положении фуранового ядра:



Механизм действия нитрофуранов связан с их химическим строением и включает следующие моменты:

1. Образование комплексов с нуклеиновыми кислотами → нарушение структуры ДНК возбудителя → угнетение синтеза мембранных и энергетических белков возбудителя → нарушение роста и размножения бактерий (*бактериостатический эффект*).
2. Восстановление нитрогруппы нитрофуранового кольца → акцепция от клеточных структур возбудителя протонов водорода → угнетение ферментов цепи дыхания (блок НАДН), цикла Кребса → нарушение структуры и функции мембран → разрушение микробной клетки → гибель возбудителя (*бактерицидный эффект*).

Особенности механизма действия позволяют сочетать нитрофураны с другими антибактериальными средствами.

Нитрофураны имеют широкий спектр антимикробного действия, который включает бактерии (грамположительные кокки и грамотрицательные палочки), вирусы, простейшие (лямблии, трихо-

монады). Производные нитрофурана способны действовать на штаммы микроорганизмов, устойчивые к некоторым антибиотикам и сульфаниламидам. На анаэробы и синегнойную палочку нитрофураны не действуют. Нитрофураны подавляют продукцию микроорганизмами токсинов, поэтому могут быстро устранить явления интоксикации при сохранении возбудителя в организме. Под влиянием нитрофуранов микробы снижают способность вырабатывать антифаги и теряют способность к фагоцитозу. И наконец, нитрофураны могут подавлять передачу эпизомного фактора, обуславливающего резистентность возбудителей к антибиотикам.

Для противомикробных средств этой группы характерна низкая токсичность. Нитрофураны не только не нарушают иммунную защиту, но напротив, несколько повышают сопротивляемость организма к инфекциям (отмечено увеличение фагоцитарного индекса лейкоцитов и титра комплемента).

Одни препараты данной группы используются преимущественно в качестве антисептиков для наружного применения, другие – в основном для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей.

Нитрофуразон (фурацилин) применяют наружно в качестве антисептика для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, промывания серозных и суставных полостей. При этом препарат не вызывает раздражения тканей.

Фуразолидон, нифуроксазид и нифурантел применяют при кишечных инфекциях бактериальной и протозойной этиологии (бациллярной дизентерии, паратифе, токсикоинфекциях, энтероколите), так как плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте и создают высокие концентрации в просвете кишечника.

Кроме того, **фуразолидон и нифурантел** эффективны при трихомонадном кольпите и лямблиозе.

Нитрофурантоин (фурадонин), нифуртоинол и фуразидин (фурагин) применяют при инфекциях мочевыводящих путей. Препараты выделяются в значительных количествах почками, где создаются их бактериостатические и бактерицидные концентрации (при этом моча окрашивается в ржаво-желтый или коричневый цвет), а также для профилактики инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря.

Кроме того, **фуразидин (фурагин)** эффективен при местном применении для промывания и спринцевания в хирургической практике.

Калиевую соль фуразидина (фурагин растворимый, солафур) можно вводить внутривенно при тяжелых формах инфекционных заболеваний (сепсис, раневая и гнойная инфекция, пневмония).

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

Эта группа антибактериальных средств представлена *хиноксидином* и *диоксидином*. Кроме того, применяются комбинированные лекарственные препараты, действующее начало которых – диоксидин. К ним относятся *диоксиколь* и *диоксипласт*.

Производные хиноксалина обладают широким спектром противомикробного действия, который включает вульгарного протей, синегнойную палочку, палочку дизентерии, кишечную палочку, палочку клебсиеллы, сальмонеллы, стафилококки, стрептококки, патогенные анаэробы, в том числе возбудителя газовой гангрены. Данные препараты активны в отношении бактерий, устойчивых к другим химиотерапевтическим средствам, включая антибиотики.

Бактерицидный эффект производных хиноксалина обусловлен следующим механизмом действия: активация свободно-радикального окисления → нарушение биосинтеза ДНК и глубокие структурные изменения в цитоплазме микробной клетки → гибель возбудителя.

Необходимо отметить, что активность лекарственных средств данной группы усиливается в анаэробной среде в связи с их способностью вызывать образование активных форм кислорода.

В связи с высокой токсичностью производные хиноксалина используются только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности других антимикробных средств. Назначают только взрослым (после пробы на переносимость) при стационарном лечении под контролем врача.

Показаниями к применению производных хиноксалина служат тяжелые гнойно-воспалительные процессы различной локализации, такие как гнойные плевриты, эмпиема плевры, абсцессы легкого, перитониты, циститы, пиелиты, пиелоциститы, холециститы, холангиты, раны с наличием глубоких полостей, абсцессы мягких тканей, флегмоны, тяжелые дисбактериозы, сепсис, послеоперационные раны мочевыводящих и желчевыводящих путей, профилактика инфекционных осложнений после катетеризации.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Новым классом активных противомикробных средств являются оксазолидиноны. Первый препарат этой группы *линезолид* (зивокс) оказывает *бактериостатическое* действие преимущественно на грам «+» бактерии и в меньшей степени – на грам «-». *Бактерицидная* активность отмечена лишь в отношении некоторых микроорганизмов.

Механизм действия: необратимо связывается с 30-S и 50-S субъединицами рибосом → нарушает образование 70-S комплекса → блокирует соединения рибосомы, мРНК и стартового тРНК-АК-комплекса → угнетение *трансляции* → нарушение формирования пептидной цепи → угнетение синтеза белка в бактериальной клетке.

Этот уникальный механизм действия препятствует развитию перекрестной резистентности с такими антибиотиками как макролиды, аминогликозиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол. Устойчивость возбудителей к линезолиду развивается очень медленно, чаще при длительном парентеральном применении (4-6 недель).

Активность *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования доказали эффективность линезолида при госпитальной и внебольничной пневмонии (в комбинации с антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных микроорганизмов), инфекциях кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, эндокардите.

Линезолид (зивокс) хорошо распределяется в тканях, накапливается в бронхолегочном эпителии, проникает в кожу, мягкие ткани, легкие, сердце, кишечник, печень, почки, ЦНС, синовиальную жидкость, кости, желчный пузырь. Быстро и полно всасывается из ЖКТ (биодоступность 100%), выводится в основном с мочой. Линезолид является слабым обратимым неселективным ингибитором MAO, поэтому рекомендуется снижать начальные дозы адренергических препаратов в случае совместного их применения.

Применение линезолида может вызвать кандидоз, извращение вкуса, диспепсию, изменение общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, анемию, тромбоцитопению. Пероральная суспензия линезолида содержит фенилаланин, поэтому следует избегать ее назначения больным фенилкетонурией. В целом линезолид переносится хорошо.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
<i>Сульфаниламидные препараты</i>		
Сульфадимидин (Sulfadimidinum) (Сульфадимезин)	Внутрь 1,0	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5
Сульфатиазол (Sulfathiazolum) (Норсульфазол)	Внутрь 1,0	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5
Сульфацетамид (Sulfacetamidum) (Сульфацил-натрий, Альбуцид)	Внутрь 0,5-1,0; в/в медленно 0,9-1,5; в глаз 1-2 капли 10-30% раствора или 10-30% мазь	Порошок; ампулы по 5 мл 30% раствора; флаконы по 5 и 10 мл 30% раствора; 20% раствор (глазные капли) в тубиках-капельницах по 1,5 мл; 30% мазь в тубах по 10,0
Сульфаэтидол (Sulfaethidolum) (Этазол)	Внутрь 1,0	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5
Сульфакарбамид (Sulfacarbamidum) (Уросульфам)	Внутрь 0,5-1,0	Порошок; таблетки по 0,5
Сульфапиридазин (Sulfapyridazinum)	Внутрь 0,5-1,0	Порошок; таблетки по 0,5
Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum) (Мадрибон)	Внутрь 0,5-1,0	Порошок; таблетки по 0,2 и 0,5
Сульфаметоксипиразин (Sulfamethoxypyrazinum) (Сульфален)	Внутрь 1,0	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,5

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Фталилсульфатиазол (Phthalylsulfathiazolum) (Фталазол)	Внутрь 1,0	Порошок; таблетки по 0,5
Салазосульфapiидин (Salazosulfapyridinum)	Внутрь 0,5	Таблетки по 0,5
“Ко-тримоксазол” (“Co-trimoxazolum”) (“Бактрим”, “Бисептол”)	Внутрь 2 таблетки	Таблетки
<i>Производные 8-оксихинолина</i>		
Нитроксилин (Nitroxolinum) (5-НОК)	Внутрь 0,1	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05
<i>Производные хинолона</i>		
Кислота налидиксовая (Acidum nalidixicum) (Неграм)	Внутрь 0,5	Капсулы, таблетки по 0,5
<i>Фторхинолоны</i>		
Ципрофлоксацин (Ciprofloxacinum) (Ципробай, Ципролет)	Внутрь и в/в 0,125-0,75	Таблетки по 0,25, 0,5 и 0,75; 0,2% раствор для инфузий по 50 и 100 мл; ампулы по 10 мл 1% раствора (для разведения)
Офлоксацин (Ofloxacinum) (Таривид, Заноцид)	Внутрь 0,2	Таблетки по 0,2
Норфлоксацин (Norfloxacinum) (Нолицин)	Внутрь 0,4	Таблетки по 0,4

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Ломефлоксацин (Lomefloxacinum) (Максаквин, Ксенаквин)	Внутрь 0,4	Таблетки по 0,4
<i>Производные нитрофурана</i>		
Фуразолидон (Furazolidonum)	Внутрь 0,1-0,15	Таблетки по 0,05
Нитрофурантоин (Nitrofurantoinum) (Фурадонин)	Внутрь 0,1-0,15	Таблетки по 0,05; таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,1
Фуразидин (Furazidinum) (Фурагин)	Внутрь 0,1-0,2; в глаз 1-2 капли раствора 1:13000	Порошок; таблетки по 0,05
<i>Оксазолидиноны</i>		
Линезолид (Linezolidum) (Зивокс)	Внутрь и в/в (медленно) 0,6	Таблетки по 0,4 и 0,6; гранулы для суспензии для приема внутрь (0,1/5 мл); раствор для инфузий по 100, 200 и 300 мл (0,002/1 мл)

Лекция № 25

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Микозы – это заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами. Патогенность большинства видов грибов сравнительно невелика, а микозы обычно развиваются на фоне нарушений обмена веществ, эндокринных расстройств или иммунодефицитных состояний. Часто заболевания наблюдаются у детей при дисбактериозах, нарушении питания или авитаминозах. Наиболее распространенные микозы представлены следующими группами:

1. Глубокие (системные) микозы:

- кокцидиоидомикоз;
- гистоплазмоз;
- криптококкоз;
- бластомикоз.

2. Поверхностные микозы (эпидермомикозы, дерматомикозы):

- эпидермофития;
- трихофития;
- микроспория (волосистой части головы и/или гладкой кожи).

3. Кандидомикозы.

Глубокие или системные микозы встречаются относительно редко и характеризуются поражением патогенными грибами внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС). В тяжелых случаях системные микозы сопровождаются развитием септицемии. При *поверхностных микозах* поражаются слизистые оболочки, кожные покровы и подкожная клетчатка. Самыми распространенными микозами, пожалуй, являются заболевания, вызванные условнопатогенными грибами рода *Candida albicans*. Дрожжеподобные грибы *C. albicans* являются нормальными комменсалами полости рта, ЖКТ, влагалища и иногда кожи. Любые снижения резистентности организма либо изменения нормального микробного ценоза могут приводить к развитию заболевания.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения микозов, делятся на следующие группы.

Классификация противогрибковых средств

1. Антибиотики:

1.1. Полиеновые антибиотики:

- амфотерицин В (амфостат, фунгизон);
- микогептин;
- нистатин (антикандин, фунгицидин, микостатин, моронал, нистафунгин, стамицин и др.);
- леворин (леворидон);
- пимафуцин (натамицин).

1.2. Гризеофульвин (грицин, грифульвин).

2. Синтетические средства:

2.1. Производные имидазола:

- кетоконазол (микозорал, низорал, ороназол);
- клотримазол (антифунгол, имидил, йенамазол 100, кандидбене, кандид, канестен, канизон, кломазол, менстан, фунгинал);
- миконазол (гинезол 7, гино-дактанол, гино-микозал, дактанол, дактарин, микозон);
- эконазол (гино-певарил, певарил, экалин, экодакс) и др.

2.2. Производные триазола:

- итраконазол (каназол, орунгал);
- флуконазол (дифлазон, дифлюкан, медофлюкон, микомакс, микосист, флукорал, флукорик, флусенил, флюкостат, форкан).

2.3. Производные N-метилнафталина:

- тербинафин (ламизил, фунготербин, экзифин, медофлоран, тербизил, тербинокс).

2.4. Производные ундециленовой кислоты:

- ундецин;
- цинкундан;
- микосептин.

2.5. Бис-четвертичные аммониевые соли:

- деквалинил (декамин, декадин, деквадин, деквалон, деква-спон, эвазол, гаргилон, полицидин, сорот).

Несмотря на многообразие антимикотических средств, все они оказывают на грибковую клетку *фунгистатическое* или *фунгицидное* действие.

Фунгистатическое действие — способность препарата нарушать рост и размножение грибов.

Фунгицидное действие – способность препарата вызывать гибель грибковой клетки.

Избирательное действие противогрибковых средств на возбудителя микоза обусловлено разным строением мембран грибов и клеток макроорганизма. Так, в состав мембран клеток человека входит **холестерин**, а клеточные мембраны грибов содержат **эргостерол**. Эти два соединения являются *стероидными производными* и выполняют аналогичные функции: обеспечивают мембранную проницаемость и поддерживают форму клеток (цитоскелет). Большинство современных противогрибковых средств обладают высоким сродством к эргостеролу клеточных мембран грибковой клетки, но не к холестерину мембран клеток человека.

Механизмы действия основных групп противогрибковых препаратов иллюстрирует рисунок 1.

Таким образом, основной механизм действия противогрибковых средств обусловлен резкими изменениями проницаемости цитоплазматической мембраны грибковых клеток вследствие нарушения функции эргостерола.

ГРИБКОВАЯ КЛЕТКА

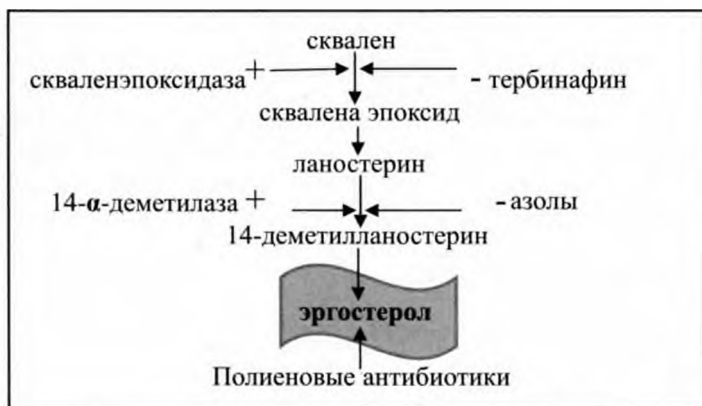


Рис. 1. Механизмы действия противогрибковых средств

АНТИБИОТИКИ

1. Полиеновые антибиотики

Полиеновые антибиотики являются продуктами жизнедеятельности лучистых грибов актиномицетов. Множественные двойные (диеновые) связи в структуре молекулы объясняют не только название этой группы препаратов, но и механизм их действия: ненасыщенные двойные связи в молекуле антибиотика присоединяют эргостерол клеточной мембраны гриба → нарушение проницаемости грибковой клетки и изменение ее цитоскелета → фунгицидное и/или фунгистатическое действие.

Известный представитель этой группы противогрибковых средств **нистатин** – продукт жизнедеятельности гриба *Streptomyces noursei*. Спектр действия нистатина включает преимущественно грибы рода *Candida albicans*. Поэтому основное показание к назначению препарата – лечения кандидомикозов различной локализации. В связи с тем, что нистатин не всасывается из кишечника, энтерально препарат применяют для лечения и профилактики кандидомикозов желудочно-кишечного тракта. При местном применении нистатин практически не вызывает побочных эффектов. Резорбтивно препарат не назначают в связи с высокой токсичностью. **Леворин** по своим основным характеристикам аналогичен нистатину, но является токсичным препаратом и в настоящее время применяется редко. Токсичность полиеновых антибиотиков обусловлена их низкой избирательностью действия. Соединения этой группы способны связываться с холестерином клеточных мембран человека, что приводит к разрушению клеток. Современным представителем полиеновых антибиотиков является **пимафуцин**. Спектр его противогрибкового действия широкий и включает дрожжеподобные грибы (особенно рода *Candida*) и дерматофиты. Применяется при кандидомикозах кожи и слизистых оболочек. Эффективность препарата при кандидозе кишечника обусловлена тем, что он практически не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и действует локально. Резистентность к пимафуцину в клинической практике не встречается. Токсичность у препарата низкая.

Амфотерицин В обладает широким спектром противогрибковой активности и является одним из основных препаратов для лечения системных микозов. Препарат вводят внутривенно. Устойчивость грибов к амфотерицину развивается медленно. К сожалению, препарат обла-

дает высокой токсичностью, которая проявляется в диспепсических явлениях, лихорадке, нефротоксичности и др. Токсичность амфотерицина усугубляет склонность препарата к кумуляции (накоплению в тканях организма). Амфотерицин назначают только в условиях стационара. **Микогентин** является антибиотиком, близким по химической структуре и противогрибковому спектру к амфотерицину В.

2. Гризеофульвин

Противогрибковый антибиотик **Гризеофульвин** применяется при дерматомикозах. Заметим, что препарат накапливается в стволовых клетках кожи, волос и ногтей, делая молодые кератин-содержащие клетки резистентными к грибковой инвазии.

Механизм действия: гризеофульвин нарушает структуру митотического веретена деления грибковых клеток и оказывает *фунгистатическое* действие.

Недостатком гризеофульвина является невысокая избирательность действия. Нарушая митотическое деление клеток человека, гризеофульвин приводит к таким тяжелым побочным эффектам, как гепатит, периферическая невропатия, гранулоцитопения и лейкопения. Наряду с диспепсическими и аллергическими реакциями возможны фотосенсибилизация и «волчаночный» синдром. Вследствие высокой токсичности в настоящее время препарат применяется редко. Вместе с тем, на основе гризеофульвина был синтезирован ряд современных противогрибковых средств.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1. Производные имидазола

В настоящее время наряду с антибиотиками для лечения микозов успешно применяют синтетические производные имидазола. Эти соединения в отличие от полиеновых антибиотиков блокируют цитохром-Р₄₅₀ – зависимую 14- α -деметилазу и подавляют синтез эргостерола клеточных мембран грибов. В результате нарушается структура и функция клеточной мембраны гриба (рис. 2).

Механизм противогрибкового действия производных имидазола дополняет их ингибирующее действие на ферменты, инактивирующие перекись водорода. Это приводит к аутолизу грибковых клеток. К производным имидазола относят приведенные в таблице 1 препараты.

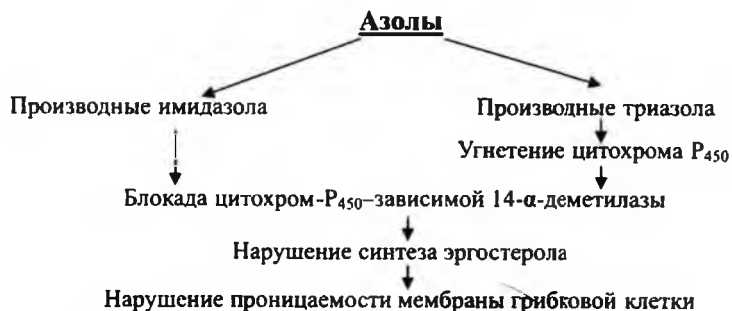


Рис. 2. Механизмы действия производных азола

Таблица 1

Производные имидазола

Препарат	Поверхностные микозы	Системные микозы
Clotrimazole (кандид, канестин, фунгизид)	Крем 1%-20,0; Спиртовой раствор 1%-15 мл; Таблетки интравагинальные 0,1	
Econazole (певарил, экалин)	Крем 1%-78,0; Свечи вагинальные 0,05 и 0,15	
Miconazole (дакторин)	Спиртовой раствор 2%-30 мл	Таблетки 0,25; Ампулы 1%-20 мл
Ketokonazole (низорал)		Таблетки 0,2

Перечисленные лекарственные средства обладают широким спектром противогрибкового действия и низкой токсичностью в отношении клеток человека. Кроме того, производные имидазола различаются по длительности терапевтического эффекта, способности проникать в ткани организма, а также по ряду других характеристик фармакокинетики. К сожалению, некоторые препараты при местном применении вызывают аллергические реакции. Таким образом, про-

изводные имидазола целесообразно комбинировать с антиаллергическими средствами.

Таблица 2

Препараты, содержащие производные имидазола в комбинации с глюкокортикостероидами

Препарат	Состав
Микозолон.	Миконазол + мазипредон
Кандид Б.	Клотримазол + бекламетазон
Травокорт	Изоконазола + дифлюкортолон

Входящие в состав препаратов, указанных в таблице 2, производные глюкокортикоидов оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, антиэкссудативное и противозудное действие. В связи с этим данные комбинированные препараты целесообразно применять при микозах, сопровождающихся воспалительно-аллергическими явлениями.

2. Производные триазола

Производные *триазола* обладают высокой фармакологической активностью (табл. 3). *Фунгицидное* действие производных азолов связано с блокадой системы цитохрома Р-450. Это приводит к угнетению цитохром-Р₄₅₀-зависимой 14- α -деметилазы и нарушению синтеза эргостерола с последующим изменением структуры и функции цитоплазматической мембраны грибов. Высокую токсичность триазолов объясняет их низкая избирательность действия на ферментные системы грибов. Угнетая цитохром Р-450 в клетках человека, триазолы нарушают метаболизм различных веществ, в том числе – задерживают окисление лекарств. Это необходимо учитывать при назначении производных триазола в комбинации с такими лекарственными средствами как терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам (для приема внутрь), непрямые антикоагулянты, циклоспорин, дигоксин, блокаторы кальциевых каналов, хинидин, винкристин. Препараты данной группы можно назначать при микозах любой локализации, так как производные триазолов хорошо проникают через тканевые

барьеры и накапливаются в тканях. Производные триазола обладают самым широким спектром противогрибкового действия.

Таблица 3

Производные триазола

Препарат	Системные микозы
Fluconazole (дифлюкан, микомакс, дифлюзон, медофлюкан, микосепт, микофлюкан, флюказон, флюкастат)	Капсулы 0,05; 0,1; 0,15; Ампулы 0,2% - 50 мл
Itracanazole (орунгал, ирунин)	Капсулы 0,1

Итраконазол обладает широким спектром противогрибкового действия. Терапевтические концентрации в коже сохраняются в течение 2-4 недель после окончания 4-недельного курса лечения. Итраконазол определяется в кератине ногтей через неделю после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после окончания 3-месячного курса терапии. К сожалению, длительный прием итраконазола приводит к развитию множественных тяжелых побочных эффектов, включая эмбриотоксическое действие.

Несмотря на то, что **флуконазол** является менее токсичным соединением, он вызывает диспепсические нарушения, головную боль, головокружение, тяжелые аллергические реакции. Вместе с тем, флуконазол обладает широким спектром противогрибкового действия, хорошо всасывается после приема внутрь и широко распределяется в тканях организма. Кроме того, флуконазол в достаточных количествах проходит через гематоэнцефалический барьер, что позволяет применять его при менингитах, вызванных чувствительными грибами. Период полувыведения препарата составляет 30 ч. Поэтому при лечении микозов достаточно применять флуконазол 1 раз в сутки.

3. Производные N-метилнафталена

Популярным противогрибковым средством является производное аллиламинов **тербинафин**. Препарат обладает широким спектром противогрибкового действия и применяется при заболеваниях кожи, волос и ногтей, вызванных дерматофитами и дрожжевыми грибами, в том числе грибами рода кандиды.

Механизм антимикотического действия: специфическое ингибирование фермента *скаваленэпоксидазы* → дефицит *эргостерина* и накопление в грибковой клетке *скавалена* → дезорганизация мембранных структур за счет поверхностно-активных свойств скавалена → нарушение строения и функции клеточных мембран гриба → фунгицидный эффект (рис. 1).

Несмотря на то, что скаваленэпоксидаза относится к ферментам системы цитохрома Р-450, тербинафин не влияет на микросомальное окисление в печени и не нарушает метаболизм других лекарственных средств. Эффективность препарата отчасти обусловлена особенностями его фармакокинетики. Так, тербинафин быстро проникает через дермальный слой кожи и концентрируется в липофильном роговом слое, проникает в секрет сальных желез. Показано также, что в первые несколько недель после начала терапии, тербинафин проникает в ногтевые пластинки. Это создает высокие концентрации вещества в волосяных фолликулах, волосах, коже и ногтевых пластинках. Серьезных побочных эффектов при приеме тербинафина не отмечается.

В связи с тем, что микозы часто сочетаются с бактериальной инфекцией необходимо упомянуть о другом производном аллиламинов. Так, в отличие от тербинафина спектр действия *нафтифина* наряду с возбудителями микозов включает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Кроме того, препарат оказывает противовоспалительное и противозудное действие. Для нафтифина характерен пролонгированный эффект (24 часа).

РАЗНЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Для более полного представления о возможностях терапии грибковых поражений остановимся на *средствах разных химических групп* (табл. 4).

В некоторых случаях при микозах целесообразно применение комплексных препаратов, спектр действия которых зависит от компонентов, входящих в состав лекарственного средства (табл. 5).

До настоящего времени в терапии микозов не утратили свое значение и *препараты йода*. Йод, действуя как окислитель, нарушает окислительно-восстановительный потенциал грибковой клетки. Кроме того, йод блокирует образование водородных связей в молекулах белков и вызывает их денатурацию. Необходимо отметить, что препараты йода действуют губительно не только на грибковые клетки, но

и на бактериальные. Часто препараты йода назначают местно в комбинации с другими противогрибковыми средствами.

Таблица 4

Противогрибковые средства разных химических групп

Препарат	Механизм действия	Применение	Форма выпуска
Аморолфина гидрохлорид (лоцерил)	фунгистатическое и фунгицидное действие: нарушение синтеза эргостерина.	дрожжевые грибы и плесневые грибы, дерматофиты,	Крем 0,25%-20,0; лак для ногтей 5%-5,0.
Микосептин	фунгистатическое действие: нарушение синтеза эргостерина.	лечение и профилактика дерматофитий	Мазь по 25,0
Декамин	антибактериальное и фунгицидное действие	кандидоз кожи и слизистых оболочек	Мазь 0,5%-1% по 30,0; карамель 0,00015
Толциклат (толмицен)	фунгицидное и фунгистатическое действие	эпидермофития стоп и паховых складок, отрубевидный лишай.	- 1% паста и 0,5% лосьон, порошок.
Флуцитозин (анкотил)	фунгистатическое действие: угнетение тимидилат- синтеза	системные кандидозы, хромобластомикозы, криптококкозы и аспергиллез	Таблетки 0,5; Раствор для инфузий по 250 мл

Препарат	Механизм действия	Применение	Форма выпуска
Кансидас (каспофунгин)	ингибирует синтез бета-1,3-Д-глюкана - компонента клеточной стенки многих грибов	кандидозы, включая кандидемию, аспергиллез	Лиофилизат для инфузий по 50,0 и 70,0 во флаконе по 10 мл.

Таблица 5

Комбинированные противогрибковые средства

Препарат	Состав	Спектр действия
Фитекс	Борный эфир 3,4,5-триоксibenзойной кислоты + уксусная кислота + бензилпараокси-бензоат + салициловая кислота + этилацетат + метилсалицилат + спирт этиловый 96%.	Противогрибковое, противомикробное и кератолитическое действие.
Тержинана	Тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизалон.	Трихомонадоцидное, анти-бактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие.
Клион-Д 100	Миконазол + метронидазол.	Трихомонадоцидное, анти-бактериальное и противогрибковое.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Амфотерицин В (Amphotericinum B)	Внутривенно капельно 250 ЕД/кг (через день); наружно мазь, содержащая в 1 г 30 000 ЕД; ингаляционно 5 – 10 мл раствора, содержащего в 1 мл 5000 ЕД	Порошок во флаконах по 50 000 ЕД для внутривенного введения (прилагается флакон с растворителем) и для ингаляции (без растворителя); мазь в тубах по 15 и 30 г, содержащая в 1 г 30 000 ЕД
Кетоконазол (Ketoconazole)	Внутрь 0,2 – 0,4 г	Таблетки по 0,2 г
Флуконазол (Fluconazole)	Внутрь и внутривенно 0,05 – 0,4 г	Капсулы по 0,05; 0,1; 0,15 и 0,2 г; 0,5% сироп; 0,2% раствор для внутривенного введения
Гризеофульвин (Griseofulvinum)	Внутрь 0,125 г	Таблетки по 0,125 г
Тербинафин (Terbinafine)	Внутрь 0,125 – 0,25 г; накожно 1% мазь	Таблетки по 0,125 и 0,25 г; 1% мазь
Нистатин (Nystatinum)	Внутрь, ректально и интравагинально 250 000-500 000 ЕД; наружно мазь, содержащая в 1 г 100 000 ЕД	Таблетки, покрытые оболочкой, по 250 000 и 500 000 ЕД; суппозитории ректальные и вагинальные по 250 000 и 500 000 ЕД; мазь в тубах по 15 и 30 г, содержащая в 1 г 100 000 ЕД
Леворин (Levorinum)	Внутрь и за щеку 500 000 ЕД; наружно мазь, содержащая в 1 г 500 000 ЕД;	Таблетки по 500 000 ЕД; защечные таблетки по 500 000 ЕД;

Лекция № 26

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Несмотря на достижения современной медицины, одной из основных причин заболеваемости и смертности населения остаются вирусные инфекции. Вирусы (от лат. *virus*, яд) – наименьшие по размерам инфекционные агенты, состоящие из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), структурных белков и ферментов (Рис. 1). Генетический материал вирусов «упакован» в специальный футляр – капсид (от лат. *capsa*, футляр). Капсид – это белковая оболочка, которая защищает вирус от внешних воздействий и обеспечивает адсорбцию вируса на мембране и его проникновение в клетку.

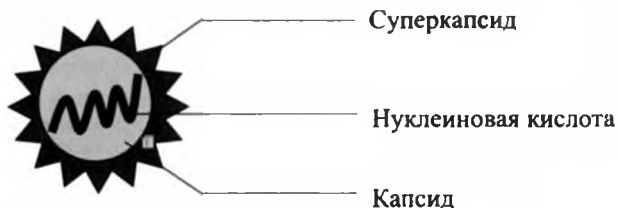


Рис. 1. Строение вирусной частицы

Процесс *репродукции* (размножения) вирусов включает следующие стадии (Рис. 2):

1. **Адсорбция** происходит путем взаимодействия гликопротеиновых рецепторов-шипов капсида с клеточными рецепторами. Специфическое взаимодействие вирусных белков с поверхностными рецепторами инфицируемой клетки объясняет «тропизм вирусов» к определенному типу клеток макроорганизма. Адсорбция зависит и от ионного притяжения (схема 2, 1).
2. **Проникновение** вируса в клетку (*виropексис*) происходит двумя путями: впрыскиванием вирусной РНК (ДНК) или путем вакуолизации (схема 2, 2).
3. **Депротеинизация** («раздевание») вирусных частиц приводит к высвобождению вирусного генома. Разрушение капсида происходит под действием лизосомальных ферментов клетки. Модифицированные вирусные частицы теряют инфекционные свойства (схема 2, 3).

4. **Репликация** – образование дочерних копий геномов вируса (схема 2, 4).
5. **Сборка** дочерних популяций вируса (схема 2, 5).
6. **Высвобождение дочерних вирионов** – конечная стадия репродуктивного цикла (схема 2, 6).

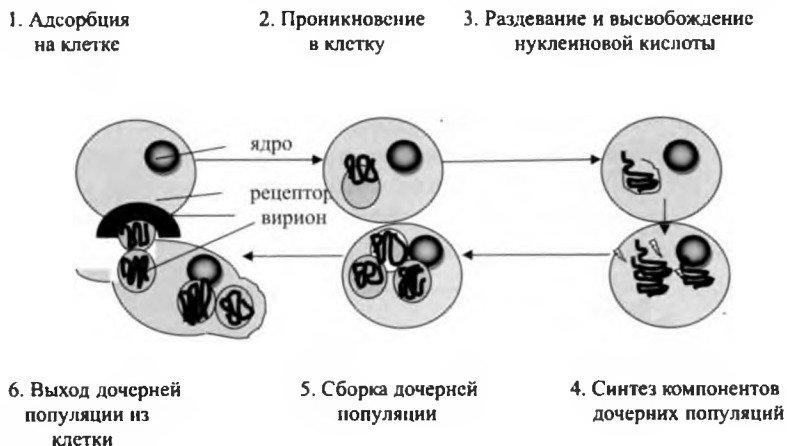


Рис. 2. Основные этапы репродукции вируса

Таким образом, вирусы – *облигатные внутриклеточные паразиты*, не способные к самостоятельному размножению. Синтез вирусных белков и воспроизведения копий вирусного генома обеспечивают биосинтетические процессы клетки-хозяина. Поэтому создание химиопрепаратов, способных избирательно уничтожать вирусную частицу и не повреждать клетки макроорганизма, является одной из наиболее сложных задач фармакологии. Детальное изучение цикла репродукции вирусов позволило установить их структурные и морфологические особенности и синтезировать этиотропные противовирусные средства. Так, в процессе размножения вирусы производят ряд ферментов, отличающихся от ферментов клеток человека. Эти вирус-специфические ферменты являются мишенью для действия многих противовирусных препаратов. Активность лекарственных средств может быть направлена и на другие отличительные особенности вирусных частиц. Поэтому противовирусные препараты целесообразно рассматривать с учетом точек приложения их действия в цикле репродукции вирусов. Ввиду этого наиболее популярна классификация противовирусных средств по механизму действия.

Классификация противовирусных средств

I. Препараты, действующие на внеклеточные формы вируса:

- оксолин;
- арбидол-ленс.

II. Ингибиторы виروهексиса (блокаторы M_2 -каналов):

- амантадин (мидантан, симметрел, веригит-К, адамантин, амандин, амантан, антадин);
- ремантадин (римантадин, мерадан, альгирем, полирем).

III. Ингибиторы нейраминидазы:

- занамивир (реленза);
- осельтамивир (тамифлю).

IV. Препараты, угнетающие репродукцию вируса:

1. Ингибиторы ДНК (РНК) -полимеразы вирусов:

- ацикловир (ацигерпин, ацикловир, виворакс, герпевир, герперакс, герпесин, зовиракс, ксоровир, ловир, медовир, суправир, цикловирал, седико, цитивир);
- ганцикловир (цимевен);
- видарабин;
- рибавирин (виразол, ребетол, рибавирин Медуна, рибамидил) и др.

2. Ингибиторы обратной транскриптазы:

а). Аномальные нуклеозид:

- абакавир (зиаген);
- диданозин (видекс);
- ламивудин (зеффикс, эпивир Три Ти Си);
- ставудин (зерит);
- зальцитобин (хивид);
- зидовудин (ретровир АЗ и Ти, тимазид, азидотимидин).

б). Препараты ненуклеозидной структуры:

- эфавиренц;
- невирапин (вирамун).

3. Ингибиторы протеаз:

- апренавир (агенераза);
- индинавира сульфат (криксиван);
- саквинавир (инвираза, фортоваза).

V. Ингибиторы созревания вирусов:

- метисазон (марборан, кемовиран, вирюзона)

VI. Интерфероны и индукторы интерферонов.

Противовирусные средства будут рассмотрены в соответствии с предложенной классификацией.

I. Препараты, действующие на внеклеточные формы вируса

Основное применение первой группы противовирусных средств – лечение и профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). ОРВИ – группа заболеваний, близких по клиническим и эпидемиологическим характеристикам. Острые респираторные вирусные инфекции составляют около 75% всей инфекционной патологии. Широкому распространению ОРВИ способствуют воздушно-капельный путь заражения, отсутствие стойкой невосприимчивости к повторным заражениям, а также большое разнообразие и частые мутации возбудителей ОРВИ. Среди 200 известных возбудителей заболевания, безусловно, ведущая роль принадлежит вирусам гриппа. Грипп регистрируется повсеместно и представляет наибольшую эпидемическую опасность. Ежегодно на планете гриппом болеет каждый десятый взрослый человек. В период эпидемических вспышек грипп сопровождается высокой смертностью, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Занимая основное место в структуре ОРВИ, грипп снижает реактивность иммунной системы и часто осложняется пневмонией, отитом, пиелонефритом и поражениями других органов.

Существует три разновидности вируса гриппа – А, В, С. Это РНК-содержащие вирусы семейства Orthomixoviridae (рис. 3). Крупные эпидемии и пандемии вызывает вирус типа А. Непредсказуемость эпидемий обусловлена антигенной изменчивостью вирусов, приводящей к частичному или полному изменению групповых и штаммовых детерминант – **гемагглютинина** и **нейраминидазы**. Гемагглютинин и нейраминидаза представляют собой гликопротеиновые шипы, пронизывающие суперкапсид вируса. Эти шипы необходимы для адгезии вируса на мембране и его проникновения в клетку (рис. 3,а). При этом гемагглютинин обеспечивает слияние капсида с мембраной клетки и мембранами лизосом, а нейраминидаза распознает и взаимодействует с поверхностными рецепторами клетки. Кроме того, нейраминидаза, отщепляя нейраминовую кислоту от дочерних вирионов и клеточной мембраны, обеспечивает выход вирусов из клетки (рис. 3,г). Важную роль в морфогенезе вируса играет М-белок. С одной стороны, М-белок окружает нуклеокапсид и защищает геном вируса, с другой – М-белок встраивается в клеточную мембрану и модифицирует

ее. На модифицированных М-белком участках мембран происходит сборка дочерних популяций вируса с последующим формированием М-каналов и высвобождением из клетки дочерних вирионов.

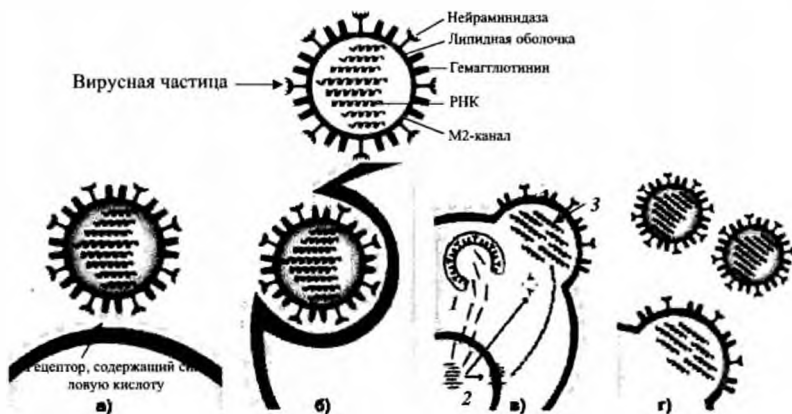


Рис. 3. Строение и репродукция вируса гриппа

- а) стадия адсорбции вирусной частицы на мембране клетки хозяина;
- б) стадия проникновения вириона в клетку хозяина;
- в) стадия депротеинизации вирусной частицы (1), репродукции (2) и сборки дочерних вирионов (3);
- г) стадия высвобождения дочерних вирионов.

Среди химиотерапевтических средств профилактики гриппа и ОРВИ по-прежнему популярно интраназальное применение **оксолиновой мази**. Препарат также эффективен при аденовирусном кератоконъюнктивите, герпетическом кератите, вирусных поражениях кожи (опоясывающий лишай), ринитах вирусной этиологии.

Механизм действия: оксолин связывается с гуаниновыми основаниями нуклеиновых кислот вирусной частицы, находящейся вне клетки → **вируцидное действие**.

При местном применении оксолиновая мазь может вызывать раздражающее действие. Мазь оксолиновая для назального и наружного применения выпускается по 0,25% – 1,0 и 3% – 1,0.

К числу современных противогриппозных средств относится индуктор интерферона **арбидол-лэнс**. Арбидол активен в отношении вирусов гриппа А и В и снижает риск заболевания ОРВИ в 7,5 раз.

Механизм действия препарата сложен и состоит из следующих звеньев:

- подавляет слияние липидной оболочки вириона с мембранами клеток человека → предотвращает проникновение вируса в клетку хозяина.
- угнетает *трансляцию* вирус-специфических белков в инфицированных клетках → подавляет репродукцию вирусов.

Противовирусное действие препарата усиливает его *интерферогенная* и *иммуномодулирующая* активность. Доказано, что арбидол стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Имеет значение и *антиоксидантная* активность арбидола. Хороший терапевтический эффект и отсутствие побочного действия позволяет назначать арбидол-лэнс для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ взрослым и детям с двух лет. Для профилактики гриппа и ОРВИ препарат применяют в возрастной дозе в период эпидемии 2 раза в неделю в течение трех недель, при контакте с больными – ежедневно в течение 10-14 дней. Прием арбидола в лечебных целях необходимо начинать в первые часы заболевания 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 3-5 дней. Препарат выпускается в виде капсул по 0,1 для взрослых и таблеток, покрытый оболочкой по 0,05 для детей.

II. Ингибиторы виропексиса (блокаторы M_2 -каналов)

Блокаторы M_2 -белка представлены производными адамантана: *амантадин* и *римантадин* (табл. 1).

В механизме противовирусного действия производных адамантана *ключевой реакцией* является их *взаимодействие с М-белком вируса гриппа*. Это, в свою очередь, нарушает следующие две стадии репродукции вирусной частицы:

1. Подавляют слияние оболочки вируса с мембранами эндосом → нарушают депротенинизацию вирусных частиц → предотвращают передачу генетического материала вириона в цитоплазму клетки хозяина → угнетают *раннюю стадию специфической репродукции вируса* (рис. 1, в-1).
2. Нарушают встраивание М-белка в мембрану клеток хозяина → предотвращают модификацию мембраны → *угнетают сборку дочерних вирионов*.

Таблица 1

Блокаторы M_2 -каналов вируса

№	Препарат	Лекарственные формы	Спектр действия	Побочные эффекты
1.	Амантадин (глудантан, мидантан)	Таблетки по 0,05 и 0,1, капсулы по 0,05	Вирусы гриппа.	Головная боль, бессонница, раздражительность, галлюцинации, анорексия, ксеростомия, периферические отеки, ортостатическая гипотензия.
2.	Римантадин (ремантадин, альгирем)	Таблетки по 0,05, капсулы по 0,05, сироп для детей 0,2%-100 мл.	Вirus гриппа типа А, вирус клещевого энцефалита.	Аллергия, сонливость, депрессии, тремор, повышенная возбудимость.
3.	Адапромин	Таблетки по 0,05, капсулы по 0,05	Вирусы гриппа типа А (H3/N2) и типа В.	Аллергические реакции, диспепсия.

Мидантан, известное антипаркинсоническое средство, в качестве противовирусного препарата в нашей стране не используется. На основе амантадина был создан **римантадин**, который обладает большей активностью и менее токсичен по сравнению со своим предшественником. Римантадин хорошо всасывается при приеме внутрь и лучше, чем амантадин, проникает в секреты дыхательных путей. Противовирусный эффект римантадина продолжительнее, чем у мидантана. Римантадин производится в России под торговой маркой Ремантадин в таблетках по 50 мг. Ремантадин подавляет репродукцию большого числа штаммов вирусов гриппа А и снижает токсическое влияние на организм вируса гриппа В. Препарат активен в отношении вирусов клещевого энцефалита. В связи с этим римантадин применяют не только при гриппе, но и для профилактики клещевого энцефалита вирусной этиологии. При профилактическом использовании

эффективность римантадина при гриппе составляет 70-90%. Для профилактики принимают по 0,05 г 1 раз в день, в течение 10-15 дней.

С лечебной целью римантадин назначают не позднее 48 часов от появления первых признаков болезни, а затем к нему развивается резистентность. Связано это с тем, что основной механизм действия препарата обусловлен нарушением проникновения вируса в клетки и блокадой ядерной фазы репродукции. На более поздние этапы репродукции вируса римантадин действует в значительно меньшей степени. Поэтому в разгар заболевания, когда вирус «успевает» встроиться в геном клетки хозяина, препарат не эффективен. Схема лечения выглядит следующим образом: 1 день 300 мг однократно, 2 день 200 мг и 3 день 100 мг. 0,1 г 3 раза в первые сутки; во 2 и 3-й дни – по 0,1 г 2 раза в день и в 3-и сутки – по 0,1 г 1 раз в день. Длительность курса не должна превышать 5 дней во избежание появления резистентных форм вируса. Детям от 1 года до 7 лет римантадин заменяют на *альгирем* (сироп). Препарат представляет собой комбинацию римантадина с альгинатом натрия, который обеспечивает постоянную концентрацию римантадина в крови и снижает его токсическое действие.

В большинстве случаев римантадин хорошо переносится. У 3-6% пациентов могут отмечаться нежелательные реакции со стороны ЦНС или желудочно-кишечного тракта. Следует с осторожностью применять римантадин у пожилых, при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью (например, при эпилепсии).

III. Ингибиторы нейраминидазы

Новым направлением в разработке *противогриппозных препаратов* является создание **ингибиторов вирусной нейраминидазы** (табл. 2). Как было сказано ранее, *нейраминидаза* (сиалидаза) – один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа типов А и В. При угнетении нейраминидазы нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки. Благодаря особому механизму действия, ингибиторы нейраминидазы предотвращают распространение инфекции от больного человека к здоровому. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы способны уменьшать продукцию цитокинов (ИЛ-1 и фактора некроза опухоли), препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя такие системные проявления вирусной инфекции, как лихорадка, боли в мышцах и суставах, потеря аппетита. Добавим, что ингибиторы нейраминидазы снижают устой-

чивость вирусов к защитному действию секрета дыхательных путей, что предотвращает дальнейшее распространение вируса в организме.

Таблица 2

Ингибиторы нейраминидазы

№	Препарат	Лекарственные формы	Побочные эффекты
1.	Осельтамивир (тамифлю)	Капсулы 0,075 Порошок для приготовления суспензии.	Диспепсия, бронхит, головная боль, слабость, бессонница.
2.	Занамивир (реленца)	Порошок для ингаляций 5 мг/кг доза.	Редко – бронхоспазм, одышка, аллергические реакции.

Первыми представителями ингибиторов нейраминидазы являются *осельтамивир* и *занамивир*. *Занамивир* является структурным аналогом сиаловой кислоты – естественного субстрата нейраминидазы вирусов и обладает способностью конкурировать с ней за связывание с активными центрами фермента. Таким образом, в основе механизма действия занамивира лежит **принцип конкурентного антагонизма**. Из-за высокой токсичности и низкой биодоступности при приеме внутрь препарат используется ингаляционно. Занамивир рекомендуется для лечения неосложненного гриппа у лиц старше 12 лет при сроке появления клинических симптомов не более 36 часов.

Пероральный ингибитор нейраминидазы *осельтамивир (тамифлю)* активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа, включая вирус птичьего гриппа (H5N1). Устойчивости вирусов к препарату не возникает. Более того, согласно проведенным клиническим исследованиям, с течением времени чувствительность вирусов гриппа к Тамифлю повышается. Осельтамивир является *пролекарством* и под влиянием эстераз кишечника и печени превращается в активный метаболит **карбоксилат**, который хорошо распределяется в основные очаги гриппозной инфекции.

Механизм действия: карбоксилат соединяется с гидрофобным «карманом» активного участка нейраминидазы вируса гриппа → блокирует способность последнего отщеплять остатки сиаловой кислоты с поверхности инфицированной клетки → угнетается проникновение и выход новых вирионов из клетки (рис. 1,а;г).

В России осельтамивир зарегистрирован как препарат для сезонной профилактики гриппа у взрослых и детей старше 1 года. Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что применение препарата позволяет:

- уменьшить тяжесть симптомов на 38%;
- сократить длительность заболевания на 37%;
- снизить вероятность развития заболевания у взрослых и подростков, находящихся в тесном контакте с больным гриппом, на 89%.

Рекомендуемая профилактическая доза препарата составляет 75 мг в день в течение 4-6 недель, а терапевтическая – 75-150 мг два раза в день в течение 5 дней. Препарат хорошо переносится, обладает высокой биодоступностью и системным действием. На сегодняшний день осельтамивир – единственный препарат, официально рекомендованный ВОЗ в случае развития пандемии гриппа. Таким образом, осельтамивир полностью подтверждает статус основного противовирусного препарата, присвоенный препарату ВОЗ 23 августа 2007. Осельтамивир производится компанией F. Hoffmann-LaRoche (Швейцария) под торговой маркой Тамифлю (Tamiflu) в капсулах по 75 мг.

Таким образом, *важным преимуществом ингибиторов нейраминидазы перед блокаторами M_2 -каналов (амантадин, римантадин) является их активность против двух типов вируса гриппа – А и В.*

IV. Препараты, угнетающие репродукцию вируса

Препараты, угнетающие репродукцию вируса, представлены большой группой высокоэффективных средств. По химическому строению эти лекарственные вещества *являются производными нуклеозидов*. Напомним, что к нуклеозидам относятся пуриновые и пиримидиновые основания. В свою очередь, нуклеозиды, расположенные в определенном порядке, образуют нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК).

Благодаря схожему химическому строению, препараты из группы аномальных пуриновых и пиримидиновых оснований встраиваются в нуклеиновые кислоты вирусов и нарушают их функцию. Кроме того, аналоги нуклеозидов угнетают ДНК-полимеразу вирионов, что блокирует репликацию дочерних вирусных частиц. Таким образом, в основе механизма действия аномальных нуклеозидов лежит *принцип конкурентного антагонизма*.

Ингибиторы ДНК(РНК)-полимеразы вирусов

1. Ингибиторы РНК-полимеразы вирусов

Рибавирин активен в отношении многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Препарат обладает сложным, окончательно не выясненным механизмом действия. Предполагается, что он блокирует РНК-полимеразу вирусов, что нарушает синтез рибонуклеопротеидов информационной РНК. Таким образом, рибавирин *блокирует ранние этапы вирусной транскрипции*. При ингаляционном введении препарат создает высокие концентрации в секретах дыхательных путей. Принимая во внимание токсичность рибавирина и ограниченные данные о его клинической эффективности, препарат следует назначать только в случае положительных результатов серологических тестов, подтверждающих наличие респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ). Вместе с тем, препарат показал эффективность при лечении вирусных гепатитов. Применяется ингаляционно с помощью небулайзера, только в условиях стационара. Перед процедурой содержимое флакона растворяется в 300 мл стерильной воды для инъекций (концентрация применяемого раствора - 20 мг/мл). Ингаляции осуществляются в течение 12-18 часов ежедневно, курс лечения - 3-7 дней.

2. Ингибиторы ДНК-полимеразы вирусов

ДНК-содержащими вирусами являются **возбудители герпетической вирусной инфекций**. Герпесвирусные заболевания (от греческого *Herpes* – ползучий) относятся к числу распространенных вирусных инфекций человека. Наиболее известные представители этой группы – вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) – вызывают поражения слизистых оболочек. Первичное инфицирование вирусом герпеса 3 типа (*Varicella zoster, HZV*) протекает как **ветряная оспа** (*варицелла*), а рецидивы вызывают **опоясывающий лишай** (*зостер*). Четвертый тип вируса герпеса, более известный как **вирус Эпштейна-Барра** (ВЭБ), вызывает **инфекционный мононуклеоз**. Характерной особенностью вируса герпеса 5 типа (ЦМВ) является его способность образовывать гигантские, или цитомегалические клетки. Поэтому вирус герпеса 5 типа называется **цитомегаловирус**. Таким образом, герпесвирусы вызывают острые и латентные инфекции, а также обладают определенным онкогенным потенциалом.

Большинство современных противовирусных средств (*антигерпетиков*) являются **аномальными нуклеозидами**. Вирусную ДНК-полимеразу антигерпетиков угнетают активнее, чем полимеразу клеток хозяина. Поражения, вызванные вирусом простого герпеса 1 типа, обычно проходят самостоятельно и требуют лишь проведения местных мероприятий. Терапию рекомендуется начинать на стадии продромы (зуд). В этом случае развитие пузырьковой стадии может быть полностью предотвращено. Для лечения инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и вирусом *Varicella zoster*, назначают следующие противовирусные средства для местного и наружного применения.

Таблица 3

**Противогерпетические средства для местного
и наружного применения**

Препарат	Показания	Побочные эффекты
Тромантадин	ВПГ-1 и ВПГ-1, HZV.	местные реакции, контактный аллергический дерматит, зуд, отек, покраснение и боль.
Пенцикловир	ВПГ-1 и ВПГ-1, HZV.	местные аллергические реакции, зуд, отек, боль.
Фоскарнет натрий	ВПГ-1 и ВПГ-1, вирус гепатита В, ретровирусы.	местные реакции
Эпервудин	HZV.	местные и аллергические реакции

В лечении герпетических кератитов доказал свою эффективность аналог тимидина **идоксуридин** (*офтан иду*). При местном применении препарат может вызвать раздражение и аллергические реакции. Выпускается в пластиковых флаконах-капельницах в виде раствора для глазных капель 0,1% – 10 мл.

Универсальным представителем аномальных нуклеозидов является **ацикловир**. Препарат показан для лечения герпетической инфекции и профилактики рецидивов заболевания. Несомненным

достоинством ацикловира является широкий спектр противогерпетической активности. Так, препарат назначают при инфицировании ВЭБ, ВПГ-1 и ВПГ-2. Ацикловир эффективен при опоясывающем лишае и цитомегаловирусной инфекции. Вместе с тем, тяжелые побочные эффекты, развивающиеся при резорбтивном действии ацикловира, ограничивают его применение.

Валацикловир (валтрекс) по своим основным характеристикам близок к ацикловиру, но отличается от него большей биодоступностью при энтеральном приеме. Валацикловир является *пролекарством* и в организме человека превращается в ацикловир, который и обеспечивает противогерпетическое действие препарата. Валацикловир активен в отношении всех типов герпесвирусов.

Другой представитель антигерпетиков – **фамцикловир (фамвир)** после приема внутрь быстро превращается в активный метаболит **пенцикловир**. Достоинством пенцикловира является его активность в отношении недавно выявленных штаммов вирусов простого герпеса, устойчивых к ацикловиру. Кроме того, назначение фамцикловира существенно снижает выраженность и длительность постгерпетической невралгии у больных с опоясывающим лишаем. Препарат хорошо переносится.

В настоящее время все большую популярность приобретает **пенцикловир**, известный также под названием **фенистил** и **пенцивир**. Являясь синтетическим аналогом ациклического гуанинового нуклеозиды, пенцикловир обладает высокой специфичностью в отношении герпес-инфицированных клеток. Подобно ацикловиру пенцикловир активируется в клетке посредством фосфорилирования, но последний в активированном виде более стабилен и поэтому продолжительность действия пенцикловира выше, чем у ацикловира. В результате более длительного воздействия на инфицированную клетку пенцикловир эффективен на любой стадии простого герпеса, включая пузырьковую. При этом препарат на 30% сокращает время формирования корочки, а процесс заживления происходит на 1-2 дня быстрее (в среднем – 4 дня). Быстро снимает боль и другие симптомы губного герпеса (зуд, жжение, покраснение, покалывание и т.д.). Пенцикловир активен в отношении вирусов простого герпеса (*Herpes simplex*) и вируса герпеса 3 типа (*Varicella zoster*).

В ряде случаев для лечения осложненной инфекции, вызванной вирусом *Varicella zoster*, назначают **видарабин**. Препарат с успехом применяют при герпетическом энцефалите и герпетическом кератоконъюнктивите. При местном применении видарабина возможны

раздражение, боль, фотофобия, аллергические реакции. Препарат нейротоксичен, вызывает лейкопению и тромбоцитопению.

Таблица 4

Аномальные нуклеозиды с противогерпетической активностью

Препарат	Форма выпуска	Спектр действия	Побочные эффекты
Ацикловир (ацикловир-АКОС, ацикловир-акри, герперакс, зовиракс, цикло-вирал СЕЛИКО)	Табл. 0,2 и 0,4. Мазь	ВПГ-1, ВПГ-2, HZV, ЦМВ, ВЭБ.	При приеме внутрь – дис-пеп-сия и аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопе-ния, гематурия, флебиты в месте введения и др.
Валацикло-вир (вал-трекс)	Таблетки 0,5. Мазь 5%. Порошок лиофилизированный для инъекций 0,25 во флаконах.	ВПГ-1, ВПГ-2, HZV, ЦМВ, ВЭБ.	Возможны почечная недостаточность, гемолитическая анемия, аллернические реакции
Фамцикловир (фамвир)	Таблетки 0,25	ВПГ-1, ВПГ-2, HZV, ЦМВ, ВЭБ.	Головная боль, тошнота, аллергические реакции.
Ганцикловир (цимевен)	Капсулы 0,25	ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ.	Нейтропения, тромбоцитопения, аритмия, отеки, судороги, депрессия, диспепсия и др.

Основу лечения цитомегаловирусной инфекции применяют *ганцикловир* или *фоскарнет натрия*. *Ганцикловир*, близкий по химическому строению к ацикловиру препарат, является синтетическим аналогом гуанина. Ганцикловир активен в отношении всех типов герпесвирусов, но назначается только при цитомегаловирусной инфекции, так как прием ганцикловира часто приводит к тяжелым нарушениям функций различных органов и систем.

К ингибиторам ДНК-полимеразы вирусов относится **фоскарнет натрия** — противовирусное средство для наружного применения. Оказывает вирусостатическое действие на вирусы простого герпеса первого и второго типа и вирусы гриппа А. Активен в отношении онкогенных вирусов, вируса гепатита В и некоторых ретровирусов. При местном применении препарат не вызывает побочных эффектов.

Ингибиторы обратной транскриптазы

Обратная транскриптаза — это фермент, участвующий в репродукции вирусов семейства Retroviridae. Обратная транскриптаза (или *ревертаза*) обеспечивает обратную направленность потока генетической информации — не от ДНК к РНК, а, наоборот, от РНК к ДНК, в связи с чем семейство получило свое название (рис. 4). К **ретровирусам** относится вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ-инфекцию вызывают два лимфотропных ретровируса ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Вирус иммунодефицита человека первого типа ранее называемый HTLV-3 или LAV, считается основным возбудителем заболевания. Поздней манифестной стадией ВИЧ-инфекции является СПИД (*синдром приобретенного иммунодефицита человека*). Для ВИЧ-инфекции характерны прогрессирующие нарушения иммунного реагирования в результате длительного циркулирования вируса в лимфоцитах, макрофагах и клетках нервной ткани человека.

Тропизм вируса к клеткам иммунной системы обеспечивают встроенные в суперкапсид гликопротеиновые шипы. Хорошо известно, что эти гликопротеины взаимодействуют с CD4 рецепторами, расположенными на мембране иммунокомпетентных клеток. После адсорбции и проникновения в клетку ВИЧ «раздевается», а РНК вириона освобождается в цитоплазму. РНК ретровируса не проявляют инфекционных свойств, а служит матрицей для синтеза молекулы ДНК при помощи **РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы, ревертазы)**, входящей в состав вирусной частицы. Синтезированная двойная молекула вирусной ДНК транспортируется в ядро клетки и с помощью клеточных интеграз встраивается в ДНК клетки хозяина. Интегрированная молекула ДНК транскрибируется клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразой с образованием вирусной РНК. Часть молекул РНК используется для формирования зрелых вирионов, другая часть вирусной РНК является матрицей для синтеза на рибосомах клеток хозяина структурных белков и ферментов дочерних вирионов. Важно, что вирусные протеины синтезируются

ются в виде длинных полимерных цепей белков-предшественников, которые «нарезаются» на индивидуальные структурные белки вирусными **протеазами**.

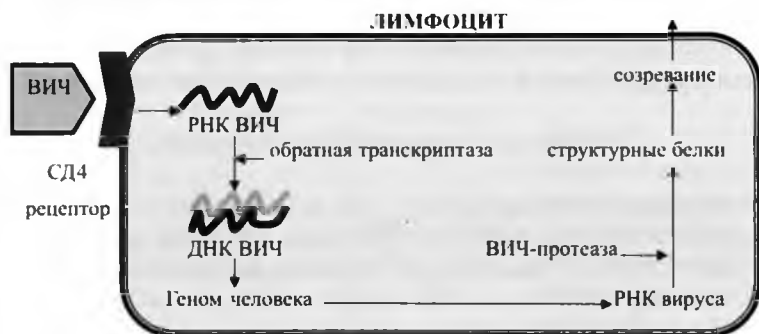


Рис. 4. Цикл репродукции вируса иммунодефицита человека

Таким образом, в процессе репродукции ретровируса образуются два вирус-специфических фермента (обратная транскриптаза и протеазы), которые и являются мишенью для действия препаратов, используемых при лечении ВИЧ-инфекции.

1. Аномальные нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы

Из лекарственных средств, применяемых в терапии ВИЧ-инфекции, большое внимание привлекли **ингибиторы обратной транскриптазы вируса**. Как видно из рис. 5, нуклеозидные производные этой группы препаратов, попадая в инфицированную клетку фосфорилируются.



Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Рис. 5. Механизм действия противоретровирусных препаратов

Образовавшиеся активные метаболиты по **принципу конкурентного антагонизма** угнетают обратную транскриптазу вирионов. В результате нарушается образование дочерней РНК вируса из провирусной ДНК. Последнее подавляет синтез мРНК и вирусных белков, что и обеспечивает лечебный эффект.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы представлены в таблице 5.

Таблица 5

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Препарат	Побочные эффекты	Форма выпуска
Stavudin (Зерит).	Цитотоксическое действие, угнетение клеток костного мозга.	Капсулы по 0,03 и 0,04. Порошок для приготовления раствора для приема внутрь во флаконах по 260 мл.
Zidovudin (Петровир)	Угнетение кроветворения, диспепсия, поражение ЦНС, аллергические реакции.	Раствор для инфузий по 0,2 во флаконах на 20 мл. Капсулы по 0,1. Раствор для приема внутрь по 200 мл.
Abacavir (Зиаген)	Аллергические реакции, артралгия, миалгия, отеки, лимфаденопатия, диспепсия	Таблетки, покрытые оболочкой по 0,3. Раствор для приема внутрь во флаконах по 240 мл.
Didanosin (Видекс)	Диспепсические явления, панкреатит, поражения ЦНС, угнетение кроветворения.	Таблетки для разжевывания или приготовления суспензии для приема внутрь по 0,1. Капсулы по 0,25 и 0,4.
Lamivudin (Эпивир)	Диспепсические явления, головная боль.	Таблетки, покрытые оболочкой по 0,15. Раствор для приема внутрь во флаконах по 240 мл.

Представители первого поколения *ставудин* и *зидовудин* обладают низкой избирательностью действия в отношении вирусных ферментов и ингибируют ДНК-полимеразы клеток человека. В результате угнетается синтез митохондриальной ДНК клеток человека, что приводит к поражению практически всех систем органов. Так, для ставудина и зидовудина характерно подавление кроветворения и развитие лейкопении, тромбоцитопении и анемии. Возможна панцитопения и гипоплазия костного мозга. Со стороны пищеварительной системы возможны анорексия, извращение вкуса, боли в животе, диарея, гепатомегалия, жировая дистрофия печени, повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз. Поражение центральной нервной системы проявляется депрессией и судорогами.

Высокой избирательностью действия на обратную транскриптазу вируса обладает *ламивудин*. Препарат не угнетает клетки костного мозга и обладает менее выраженным цитотоксическим действием. Кроме того ламивудин характеризуется высокой биодоступностью (80-88%) и активен в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Ламивудин применяется для лечения вирусного гепатита В.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ в клетках макроорганизма не фосфорилируются и неконкурентно угнетают РНК-зависимую ДНК-полимеразу вирионов за счет прямого взаимодействия с каталитическим центром фермента (см. рис. 5).

Таблица 6

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Препарат	Побочные эффекты	Форма выпуска
Nevirapin (Вирамун)	Аллергия, гранулоцитопения, эозинофилия, токсическое действие на почки и печень.	Таблетки по 0,2. Суспензия для приема внутрь.
Efavirenz (Стокрин)	Дерматологические реакции, головокружение, головная боль, нарушения сна, тошнота и диарея.	Капсулы по 0,2.

Ингибиторы протеаз

Ингибиторы вирусных протеаз по принципу конкурентного антагонизма угнетают ВИЧ-протеазы. В результате вирусные ферменты теряют способность расщеплять полипротеины-предшественники, необходимые для репликации вируса. Это приводит к формированию неактивных вирусных частиц. К ингибиторам ВИЧ-протеаз относятся препараты, указанные в таблице 6.

К сожалению, имеющиеся противовирусные средства не излечивают больных радикально, а только задерживают развитие заболевания. Поэтому наиболее эффективно применение противоретровирусных препаратов в первые 6-8 месяцев от начала заболевания. Целесообразно сочетанное применение ингибиторов протеаз с нуклеозидными и/или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Доказали свою эффективность в комплексной терапии СПИДа препараты эндогенного и экзогенного интерферона.

Таблица 7

Ингибиторы ВИЧ-протеазы

Препарат	Побочные эффекты	Форма выпуска
Ампренавив (Агенераза)	Диспепсические реакции, головная боль, утомляемость, кожная сыпь.	Капсулы по 0,05 и 0,15. Раствор для приема внутрь.
Indinavir sulfate (Криксиван)	Гемолитическая анемия, астения, нарушения сна, гематурия, протеинурия, дерматологические и диспепсические реакции, лимфаденопатия.	Капсулы по 0,4.

V. Ингибиторы созреваия вирусов

Ярким представителем данной группы средств является *метисазон*. Метисазон угнетает сборку вирионов, так как блокирует синтез вирусного структурного белка. Препарат активен в отношении вирусов оспенной группы и применяется для профилактики натуральной оспы, а также для уменьшения осложнений противооспенной вакцинации. Так как заболевания оспой в настоящее время встречаются редко, препарат почти не используется. Вместе с тем, метиса-

зон представляет интерес в связи с особым механизмом действия и выраженной противовирусной активностью. Не исключено, что на основе метисазона будут синтезированы новые высокоэффективные противовирусные средства, и он станет родоначальником новой группы препаратов. Это тем более интересно, что есть данные об эффективности препарата при лечении рецидивирующего генитального герпеса. Препарат хорошо переносится и назначается внутрь.

VI. Интерфероны и индукторы интерферонов

Препараты интерферонов широко применяют для лечения и профилактики вирусных инфекций. Открыты интерфероны были относительно недавно. В 1957 году Айзекс и Линденманн обнаружили, что клетки инфицированные вирусом гриппа, начинают вырабатывать и выделять в окружающую среду особый белок, препятствующий размножению вирусов. Впоследствии этот белок получил название интерферон (лат. *inter* – между, *гибель* + *ferre* – нести). В настоящее время общепризнано следующее определение:

Интерфероны – низкомолекулярные белки группы цитокинов, синтезируемые клетками человека в процессе защитной реакции на чужеродные агенты.

Интерфероны (ИФН) имеют выраженную видовую специфичность и являются одним из важнейших факторов защиты организма при первичной вирусной инфекции. Индуцировать синтез ИФН способны не только вирусы, но также бактерии, митогенное и антигенное воздействие. Известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре и биологическим свойствам. Синтезировать интерфероны способны все клетки человека, но основным их источником являются иммунные клетки. Поэтому выделяют три основные разновидности интерферонов:

1. **α -интерферон** (лейкоцитарный) – продуцируется лейкоцитами;
2. **β -интерферон** (фибробластный) – вырабатывается фибробластами;
3. **γ -интерферон** (лимфоцитарный или иммунный) – синтезируется лимфоцитами.

По своей функциональной активности интерфероны объединяют в два типа. **Тип I** включает α -ИФН и β -ИФН.

- ИФН- α предназначен для свободной циркуляции и защиты органов, отдаленных от мест внедрения патогена.

- ИФН-β действует локально, предотвращая распространение вируса из мест его внедрения.

Эта группа гликопротеидов характеризуются выраженной *противовирусной активностью*.

Механизм действия интерферонов включает следующие моменты:

1. Подавление транскрипции вирусных белков.
2. Угнетение трансляции вирусных белков.
3. Подавление белкового метаболизма.
4. Нарушение сборки и созревание вирусной частицы.

Важным свойством интерферонов является их способность активировать в клетках человека синтез защитных ферментов, блокирующих репликацию вирусной ДНК и РНК. Сложный механизм действия обеспечивает интерферонам *широкий спектр антивирусной активности*. Более того, считается, что резистентности к интерферону у вирусов не возникает. *Иммуномодулирующая активность* интерферонов усиливает их противовирусный эффект, а наиболее этот эффект выражен у представителя *II типа* интерферонов - ИФН-γ.

Все интерфероны наряду с противовирусным эффектом обладают *противоопухолевым* и *иммуномодулирующим действием*. Спектр фармакологической активности ИФН определяет основные показания к их назначению: комплексная терапия инфекционных болезней, онкологическая патология, иммунодефициты различного генеза и другие состояния, сопровождающиеся снижением продукции интерферона клетками макроорганизма. Выраженное подавление интерфероногенеза характерно и для хронических вирусных инфекций. Кроме того, исследованиями установлено, что у детей и пожилых людей, особенно в холодное время года интерферон образуется медленнее и в меньшем количестве. Существуют два пути повышения концентрации интерферонов в организме:

1. Введение препаратов экзогенного интерферона (собственно ИФН).
2. Введение индукторов синтеза интерферонов (препараты эндогенного интерферона).

В качестве противовирусных средств в основном используются препараты *α-интерферона*. Вместе с тем, в настоящее время методом генной инженерии получены все три разновидности интерферонов человека. К препаратам рекомбинантных и естественных интерферонов относятся:

1. Интерферон альфа – 2b;
2. Интерферон бета – 1a;

3. Интерферон – 1b;
4. Комбинированные препараты, содержащие несколько ИФН;
5. Комплексные препараты, включающие наряду с ИФН цитокины и другие биологически активные вещества.

Для лечения вирусных инфекций применяют приведенные в таблице 8 лекарственные средства на основе интерферонов. Препараты экзогенного интерферона широко используют для лечения и профилактики гриппа. ИФН успешно применяют в комплексной терапии герпетической инфекции, вирусных гепатитов и СПИДа. Заметим, что интерферонотерапия не лишена недостатков. Так парентеральное введение препаратов ИФН при тяжелых вирусных инфекциях приводит к серьезным побочным эффектам. Кроме того, интерфероны малодоступны для широкого применения в практической медицине, так как слабо представлены на фармацевтическом рынке в России, а стоимость таких лекарственных средств очень велика.

Таблица 8

Препараты интерферонов

№	Препарат	Форма выпуска
1.	Альфаинтерферон (интерлок, ЧЛИ)	Ампулы и флаконы по 2 мл в сухом виде (активность 1000 МЕ, 4 дозы)
2.	Виферон	Мазь
3.	Гриппферон	Флакон, содержащий 5 или 10 мл рекомбинантного α -2b ИФН с активностью не менее 10000 МЕ/мл.
4.	Реаферон (реальдирон)	Ампулы с лиофилизированным порошком, содержащие 0,5; 1; 3; 5 млн. МЕ.
5.	Человеческий лейкоцитарный ИФН для инъекций	Ампулы с лиофилизированным порошком для инъекций (смесь α -ИФН, активностью 0,1; 0,25; 0,5 или 1 млн. МЕ).
6.	Инtron-A	Флаконы с лиофилизированным порошком для инъекций, содержащие по 1, 3, 5, 10 и 30 млн. МЕ человеческого рекомбинантного α -2b ИФН Мазь, содержащая 5 млн. МЕ в 1 г.

Альтернативой интерферонотерапии являются индукторы интерферона.

Индукторы интерферона – вещества природного и синтетического происхождения, вызывающие продукцию эндогенного ИФН в клетках макроорганизма. Несмотря на многообразие индукторов интерферона, их фармакологическая активность во многом обусловлена эффектами ИФН:

- 1). Индукция синтеза интерферонов;
- 2). Иммуномодулирующее действие;
- 3). Стимуляция неспецифических защитных механизмов организма;
- 4). Противовирусное действие.

К препаратам эндогенного интерферона или индукторам интерферона относятся следующие лекарственные вещества:

- I. Препараты природного происхождения:
Актипол, Арбидол-ленс, Полудан, Амиксил.
- II. Препараты синтетического происхождения:
Копаксон-тева, Изопринозин, Галавит, Гепон, Деринат, Иммуномакс, Липоксид, Полиоксидоний, Декарис.
- III. Фитопрепараты:
Эхиноцетил гексал (иммунал, иммунорм,)

Фитопрепараты комбинированного состава: Оригинальный бальзам Биттнера, Синупрет, Тонзилгон.

Благодаря схожим иммунофармакологическим механизмам действия индукторы интерферонов имеют общие с ИФН показания к применению. Препараты эндогенного интерферона назначают для лечения и профилактики вирусных инфекций. Кроме того, индукторы ИФН используют в комплексной терапии инфекционных заболеваний другой этиологии и для коррекции ослабленного иммунитета (в том числе иммунодефицитные состояния).

Особое место занимает фармакотерапия вирусных гепатитов. Так, количество носителей вирусного гепатита в мире превышает 1 млрд. Учитывая большую социальную значимость этого инфекционного заболевания, несколько слов о современных химиопрепаратах, применяемых для лечения вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты – это группа полиэтиологических антропонозных поражений печени с различными механизмами и путями передачи возбудителя. Впервые отделить инфекционный гепатит от прочих поражений печени предложил выдающийся отечественный терапевт С. П. Боткин (1888). В настоящее время выделено и изучено 8 типов возбудителей вирусно-

го гепатита. Наиболее полно охарактеризованы вирусы, представленные в таблице 9.

Таблица 9

Вирусные гепатиты

Вирусный гепатит	Возбудитель	Путь передачи	Прогноз
Гепатит А (болезнь Боткина)	РНК-содержащий вирус рода Hepatovirus сем. Picornaviridae.	Фекально-оральный.	Благоприятный
Гепатит В	ДНК-содержащий вирус рода Orthohepadnavirus сем. Hepadnaviridae.	Трансфузионный, половой и трансплацентарный.	Цирроз и первичная карцинома печени.
Гепатит D (дельта-гепатит)	Дефектный РНК-содержащий вирус рода Deltavirus сем. Togaviridae.	Трансфузионный, половой и трансплацентарный.	Зависит от течения вирусного гепатита В.
Гепатит С	РНК-содержащий вирус рода Flaviridae сем. Flaviridae.	Преимущественно парентеральный.	Цирроз и первичная карцинома печени
Гепатит Е	РНК-содержащий вирус рода Calicivirus сем. Caliciviridae..	Фекально-оральный.	Благоприятный

В течение последних 30 лет основной принцип лечения вирусных гепатитов заключается в интенсивной и длительной интерферонотерапии. Ее эффект выражается в снижении интоксикации, числа и остроты осложнений и нейтрализации вируса-возбудителя. В ряде случаев назначают индукторы интерферона. На современном этапе терапия

вирусных гепатитов включает назначение таких этиотропных средств как **видарабин**, **ламивудин** и **рибавирин** (см. ранее). Важным звеном комплексной терапии вирусных гепатитов является симптоматическое лечение. В целом рациональная фармакотерапия вирусных гепатитов остается сложной задачей. Поэтому большое внимание привлекают возможности иммунопрофилактики заболевания.

И в заключение, несколько слов о других возможностях терапии наиболее распространенных вирусных инфекций. Так, в лечении различных форм герпетической инфекции используются практически все известные индукторы интерферона местного и системного действия. Например, при герпетической инфекции применяется **глицирризиновая кислота** (*эпиген интим*). Глицирризиновая кислота стимулирует образование ИФН и взаимодействует со структурами вируса, изменяя фазы вирусного цикла. Препарат улучшает регенерацию тканей и оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Глицирризиновая кислота активна в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая вирусы простого герпеса, опоясывающего лишая, папилломы человека и цитомегаловирусы. Препарат хорошо переносится.

В настоящее время компанией Аллофарм разработан и внедрен в производство инновационный препарат **алломедин**. Основным действующим компонентом нового лекарства является пептид аллоферон-3. Доклинические исследования установили, что активные вещества – пептиды из группы аллостатинов – повышают противовирусный и противоопухолевый иммунитет организма. Клинические испытания показали, что применение аллоферонов при рецидивирующем герпесе увеличивает безрецидивный период до полугода и более. Применение препарата в начале болезни устраняет неприятные симптомы уже через несколько часов и прекращает герпетические высыпания. Добавим, что алломедин показан и для лечения вирусной папилломы. Препарат выпускается в виде геля «Алломедин».

Следует упомянуть отечественный препарат **антигриппин** (ЗАО «Антивирал», С.-Петербург, Россия), представляющий собой сбалансированную смесь ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, рутина, метамизола, дифенгидрамина, калиция глюконата. При гриппе и ОРВИ с лечебной и профилактической целью широко применяются адаптогены – общеукрепляющие средства растительного происхождения (препараты женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника, заманихи, аралии, родиолы, эхинацеи, каланхоэ). Для лечения гриппа, вызванного вирусами типа А и В, применяют синте-

тический препарат из класса бициклотенов **дейтифорин**. В качестве лечебного и профилактического средства при гриппе А и В применяется **адаптомин** – по 0,2 г 1 раз в день в течение 4 дней, для экстренной профилактики в очаге по 0,1 г 1 раз в день в течение 5-10 дней.

При респираторных инфекциях широко применяют иммуномодуляторы: **рибомунил**, **бронхо-мунал**, **ИРС-19**, **имудон** и др. Они повышают концентрацию γ -ИФН и интерлейкина-2 (ИЛ-2), что способствует выработке более стойкого иммунного ответа. Предотвратить развитие заболевания позволяет интраназальное применение таких препаратов интерферона, как Альфаинтерферон (интерлок, ЧЛИ), Виферон, Гриппферон и Реаферон (реальдирон). При местном применении ИФН побочных эффектов не выявлено. Отдельную группу антигриппозных препаратов составляют гомеопатические средства: афлубин, алликор, грипп-хель, ифлюцид, тонзилгон, траумель, флу, энгистол, ЭДАС 903 гранулы, ЭДАС 131 капли, назентропфен С, «АГРИ» взрослый и детский.

Перспективным противовирусным препаратом является недавно разработанный в США **плеконарил**. В исследованиях *in vitro* и в экспериментах на животных выявлена его активность против энтеровирусов и риновирусов. Данные первых плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют об эффективности препарата при респираторных инфекциях и энтеровирусном менингите.

Несмотря на достаточно обширный список препаратов, вирусные заболевания остаются плохо контролируруемыми инфекциями. Это связано с отсутствием радикальных способов терапии и развитием резистентности вирусов. Максимальная эффективность противовирусной терапии достигается при комплексном характере лечения.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Мидантан (Midantanum)	Внутрь 0,1 г	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г
Ремантадин (Remantadimum)	Внутрь 0,05 – 0,1 г	Таблетки по 0,05 г

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Идоксуридин (Idoxuridine)	В полость конъюнктивы 2 капли 0,1% раствора	0,1% раствор
Околин (Oxolinum)	В полость конъюнктивы 1 – 2 капли 0,1 – 0,2% раствора, 0,25% мазь; для смазывания слизистой оболочки носа 0,25 – 0,5% мазь; наружно 1 – 3% мазь	Порошок; 0,25%; 0,5%; 1%; 2% и 3% мазь
Ацикловир (Acyclovir)	Внутрь 0,2 г; внутривенно 5 – 10 мг/кг; наружно 5% мазь	Таблетки по 0,2 г; 5% мазь в тубах по 5 г; 3% глазная мазь в тубах по 4,5 или 5 г; во флаконах по 0,25 г
Ганцикловир (Gancyclovir)	Внутривенные инфузии 0,005-0,006 г/кг	Лиофилизированный порошок во флаконах по 0,546 г ганцикловира натрия (соответствует 0,5 г ганцикловира основания)
Рибавирин (Ribavirin)	Внутрь 0,2 г	Таблетки по 0,2 г
Зидовудин (Zidovudine)	Внутрь 0,1-0,2 г	Капсулы по 0,1 г
Арбидол (Arbidolum)	Внутрь 0,1-0,2 г	Таблетки по 0,025; 0,05 и 0,1 г
Амиксин (Amixinum)	Внутрь 0,125-0,25 г	Таблетки по 0,125 г

Лекция № 27

АНТИПРОТОЗОЙНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Простейшие (лат. *Protozoa*; от др.-греч. протос «первый» + ζοον «живое существо») – это одноклеточные организмы живой природы. Большинство простейших представляют собой *свободноживущие организмы*, однако значительная их часть, заселяя клетки, ткани и полости тела растений, животных и человека, являются *паразитами*.

Строение простейших в принципе сходно со строением клеток многоклеточных организмов (рис. 1). Вместе с тем, у простейших наряду с органеллами общего назначения имеются специальные. Отмеченные специфические особенности строения простейших обусловлены тем, что любой их представитель является самостоятельным организмом.



Рис. 1. Общее строение простейших

Принципиальным отличием простейших является прохождение ими циклов развития, иногда со сменой хозяина. При этом их размножение происходит как *бесполом*, так и *половым* путем. Некоторые простейшие размножаются одновременно бесполом и половым путем. В результате выделяют простые и сложные циклы развития простейших:

- **простой цикл развития** простейших характеризуется наличием только вегетативной стадии;

- **сложный цикл развития** сопровождается размножением простейшего в разных тканях и организмах, т.е. происходит со сменой хозяина.

Простейшие являются подвижными организмами и способны к ответным реакциям на действие различных факторов окружающей среды.

Болезни, вызываемые паразитическими простейшими, получили название **протозойных инфекций**. Некоторые протозойные инфекции очень опасны для человека, так как паразит в ходе своего цикла развития разрушает клетки и ткани организма хозяина. В связи с усилившейся миграцией населения и, в частности, участившимися поездками в регионы, эндемичные по той или иной протозойной инфекции, в последние годы резко возрос интерес к специфической химиотерапии этих заболеваний. В свою очередь класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения, которые, согласно общепринятой международной систематизации, подразделяют на следующие группы средств:

I. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии:

Хингамин, примахин, хлоридин и др.

II. Средства, применяемые для лечения амебиаза:

Метронидазол, хингамин, эметина гидрохлорид, тетрациклины, хиниофон.

III. Средства, применяемые для лечения лямблиоза:

Метронидазол, фуразолидон, акрихин.

IV. Средства, применяемые для лечения трихомоноза:

Метронидазол, тинидазол, трихомонацид, фуразолидон.

V. Средства, применяемые для лечения токсоплазмоза:

Хлоридин, сульфадимезин.

VI. Средства, применяемые для лечения балантидиоза:

Тетрациклины, мономицин, хиниофон.

VII. Средства, применяемые для лечения лейшманиозов:

Солюсурьмин, натрия стибоглюконат, метронидазол.

Особое место в химиотерапии протозойных инфекций занимают противомаларийные средства.

I. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ

Малярия (итал. *mala aria* — «плохой воздух», ранее известная как «болотная лихорадка») – группа трансмиссивных¹ инфекционных заболеваний, передаваемых человеку при укусах комаров рода *Anopheles* («малярийных комаров»).

Малярийные комары живут почти во всех климатических зонах, за исключением субарктического, арктического поясов и пустынь. Однако для того, чтобы существовал риск заражения малярией, требуются, помимо малярийных комаров, условия для быстрого размножения их и переноса возбудителя инфекции.

Такие условия достигаются в тех районах, где не бывает низких температур, имеются болота и выпадает много осадков. Поэтому малярия наиболее распространена в экваториальной и субэкваториальной зонах. Считается, что родиной малярии является Западная Африка (*P. falciparum*) и Центральная Африка (*P. vivax*). Кроме того, заболевание распространено среди населения Азии и Южной Америки. В эндемичных районах ежегодно фиксируется 350-500 миллионов случаев заражения людей малярией, из них 1,3-3 миллиона заканчиваются смертью.

Возбудителями малярии являются простейшие рода *Plasmodium* (плазмодии). Для человека патогенны четыре вида этого рода:

- Возбудитель тропической малярии – *P. falciparum*. Эта самая распространенная и опасная форма. Часто протекает с осложнениями и характеризуется высокой смертностью.
- Возбудитель четырехдневной малярии – *Plasmodium malariae*. Приступы происходят обычно через 72 часа (каждые четвертые сутки).
- Возбудители трехдневной малярии и похожей на неё овале-малярии – соответственно, *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*. Приступы происходят через каждые 40-48 часов (каждые третьи сутки).

¹ Трансмиссивные заболевания – это инфекции, передающиеся человеку при участии живого переносчика (специфического или неспецифического), зараженного возбудителем инфекционной болезни. Специфические (вши, блохи, комары, клещи, москиты и др.) передают строго определенного возбудителя, который в организме переносчика осуществляет свой жизненный цикл и размножается. Неспецифические (механические; мухи и др.) переносчики передают инфекцию в том же виде, в каком получили ее.

В последние годы установлено, что малярию у человека в Юго-Восточной Азии вызывает также пятый вид – *Plasmodium knowlesi*.

Малярийный плазмодий имеет два цикла развития. Половой цикл (**спорогония**) проходит в теле комара, а бесполой (**шизогония**) – в организме человека (рис. 2). Процесс спорогонии начинается с проникновения в тело комара мужских и женских половых клеток – **гаметов** (рис. 2, 1). Оплодотворение последних завершается образованием **спорозоитов** (рис. 2, 2).

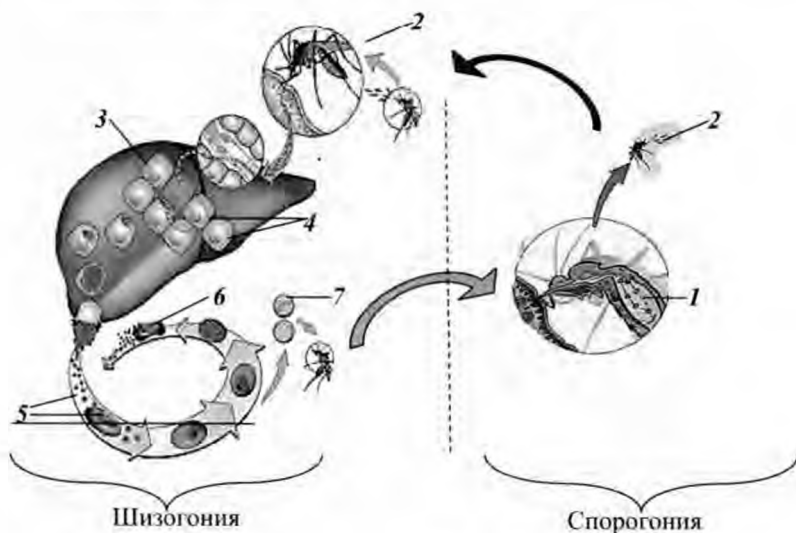


Рис. 2. Стадии развития малярийного плазмодия

При укусе комара спорозоиты попадают в кровь человека и проходят **преэритроцитарную стадию** развития (рис. 2, 3). Затем молодые формы плазмодия быстро внедряются в клетки печени, где в процессе бесполого размножения образуются **тканевые мерозоиты** (**параэритроцитарные формы** малярийного плазмодия, рис. 2, 4). При инфекциях, вызываемых *P.falciparum*, печёночная стадия развития паразитов на этом и заканчивается. При трех- и, возможно, при четырехдневной малярии «спящие» печёночные стадии (так называемые **гипнозоиты**) длительно персистируют в печени, повторяя циклы развития без каких-либо клинических проявлений. Вместе с тем, эти формы плазмодия обуславливают возобновление эритроцитарного развития паразита и наступление **отдаленных рецидивов** спустя меся-

цы и даже годы после заражения. **Инкубационный** (скрытый) **период** болезни или доклиническая стадия заканчивается выходом мерозоитов из печени в кровь.

Эритроцитарная, или клиническая, стадия малярии начинается с проникновения мерозоитов в эритроциты, где они осуществляют развитие **эритроцитарных форм** (рис. 2, 5). При созревании в эритроцитах **шизонта** наступает его множественное деление (**меруляция**, рис. 2, 6). Образующиеся при этом эритроцитарные мерозоиты (**морулы**) выходят в кровь и вновь внедряются в эритроциты, повторяя цикл шизогонии. Из части эритроцитарных мерозоитов образуются мужские и женские половые клетки – **гамонты** (рис. 2, 7).

Момент разрушения эритроцитов и выхода мерозоитов проявляется приступами лихорадки, протекающей со сменой периодов озноба, жара и пота. Для клинической картины малярии характерны головные боли, ломота в мышцах и суставах, увеличение печени и селезёнки (**гепато- и спленомегалия**), малокровие.

Противомалярийные средства отличаются друг от друга **тропностью** (направленностью действия) в отношении определенных форм развития плазмодия в организме человека (рис. 3). В связи с этим различают:

1. **Гематошизотропные средства** (влияют на эритроцитарные шизонты);
2. **Гистошизотропные средства** (влияют на тканевые шизонты);
 - а) влияющие на презэритроцитарные (первичные тканевые) формы;
 - б) влияющие на параэритроцитарные (вторичные тканевые) формы.
3. **Гамонтотропные средства** (влияют на половые формы).

Тропность противомалярийных средств в отношении определенных форм малярийного плазмодия является ключевым моментом в способе их применения. Выделяют следующие направления в лечении и профилактике малярии:

- I. **Личная химиопрофилактика малярии** заключается в предупреждении развития заболевания у здорового человека. Идеальное средство должно было бы оказывать спорозоицидное действие. Однако таких препаратов нет, поэтому используют вещества, влияющие на **презэритроцитарные** (первичные тканевые) формы плазмодиев (**хлоридин**). Кроме того, с целью личной профилактики используют **гематоши-**

зотропные средства (хингамин и др.) которые предупреждают наступление приступов лихорадки.

- II. Лечение малярии проводят с помощью гематошизотропных веществ (хингамин и др.).

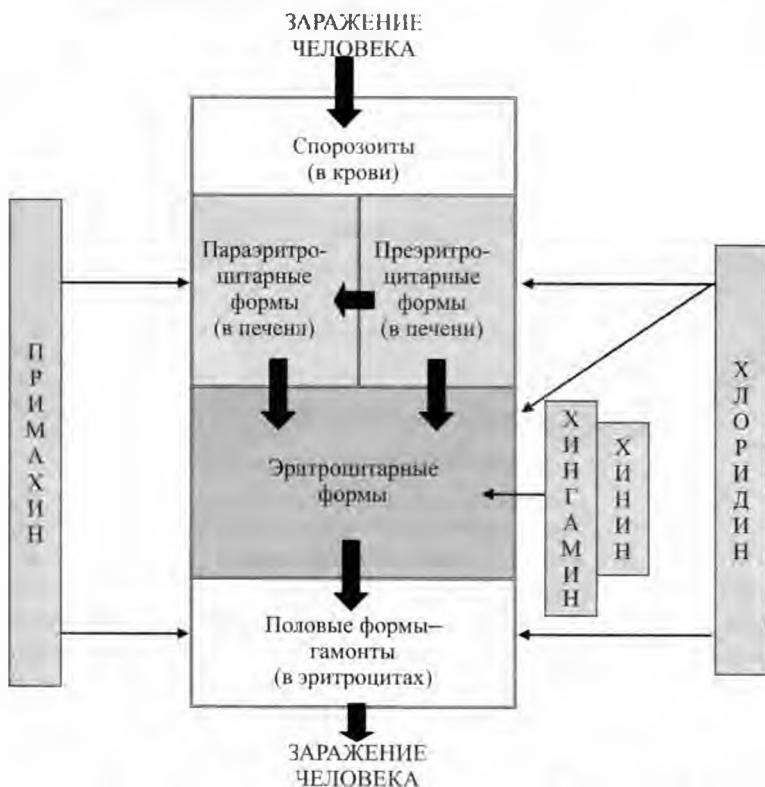


Рис. 3. Спектры действия ряда противомаларийных средств

- III. Профилактика отдаленных рецидивов малярии имеет целью радикальное излечение от малярии и сводится к уничтожению паразитроцитарных форм малярийного плазмодия (примахин).

- IV. Общественная химиопрофилактика малярии (коллективная, эпидемическая химиопрофилактика) заключается в предупреждении распространения малярии от больного человека. С этой целью назначают гамонотропные средства

(примахин, хлоридин). В этом случае в теле комара не образуются спорозоиты.

Несомненно, для эффективного лечения малярии необходимо назначать рациональные комбинации препаратов с различной направленностью действия.

Первоначально для химиотерапии малярии использовали хинин, выделенный из коры хинного дерева. В настоящее время создано значительное число синтетических противомалярийных средств следующего химического строения:

Производные хинолина

4-замещенные хинолины

Хингамин (хлорохин) Хинин Мефлохин

8-аминохинолины

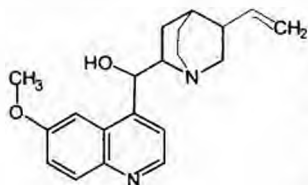
Примахин

Производные пиримидина

Хлоридин (пириметамин)

1. Гематошизотропные средства

Типичным представителем хинолиновой группы противомалярийных средств является **хинин** – алкалоид коры *хинного дерева*. Начиная с первой половины XVII века хинин в течение длительного времени был основным средством лечения малярии. В настоящее время в качестве лекарственных препаратов используются хинина сульфат, гидрохлорид и дигидрохлорид.



Активность хинина в отношении эритроцитарных форм малярийного плазмодия сравнительно невысока. Однако большим преимуществом препарата является быстрое развитие эффекта.

Поэтому наибольший интерес хинин представляет для купирования и лечения тропической малярии, устойчивой к другим противомалярийным средствам, а также при множественной устойчивости.

Противомалярийный эффект хинина реализуется за счет нескольких механизмов действия, присущих всем производным хинолина и описанных ниже.

1. Нарушение питания малярийного плазмодия.

Из рисунка 4 видно, что, находясь в эритроцитах, малярийный плазмодий обеспечивает свои питательные потребности за счет глобиновой части молекулы гемоглобина. При этом гемоглобин, концентрируясь в пищеварительной вакуоли плазмодия, расщепляется с образованием очень токсичного гема - феррипротопорфирина IX. В свою очередь, этот продукт деградации гема под действием **полимеразы** плазмодия быстро превращается в нетоксичное соединение (гем-полимер), который впоследствии кристаллизуется.



Рис. 4. Схема питания малярийного плазмодия

Производные хинолина путем простой диффузии проникают в пищеварительную вакуоль паразита и увеличивают pH в этих органеллах → блокада **полимеразы** плазмодия и образование рецепторного комплекса с **феррипротопорфирином IX** → нарушение метаболизма гемоглобина → накопление токсичных продуктов деградации гема → повреждение мембраны паразита → гибель плазмодия.

2. Нарушение функции ДНК плазмодия.

Производные хинолина образуют комплекс с ДНК паразита, нарушая процессы репликации и транскрипции РНК.

3. Нарушение обмена фосфолипидов малярийного плазмодия.

Избирательная токсичность производных хинолина в отношении малярийных плазмодиев зависит от механизма концентрирования этих лекарственных соединений в вакуолях паразитарных клеток. Так, выраженная кислотность внутри этих органелл обеспечивает присоединение дополнительного протона к хинолиновому средству. В результате молекула хинолина приобретает положительный заряд и лишается возможности выйти обратно из вакуоли. Таким образом,

концентрация хинолиновых средств внутри вакуоли плазмодия резко превышает таковую вне органелл.

Следует учитывать, что избирательная активность производных хинолина в отношении паразитов недостаточно высокая. Последнее объясняет сложное и многостороннее действие этой группы противомалярийных препаратов на организм человека. Наиболее ярко у производных хинолина представлен **иммунодепрессивный эффект**, обусловленный их **цитостатическими свойствами**. В свою очередь, механизм цитостатического действия этой группы противомалярийных средств заключается в блокаде синтеза ДНК и РНК в клетках человека и угнетении функции лимфоидных клеток, пролиферирующих фибробластов и других. Не последнюю роль играет способность этой группы препаратов стабилизировать мембраны лизосом, угнетать образование простагландинов, тормозить хемотаксис и фагоцитоз, оказывать влияние на продукцию интерлейкина-1. Описанные эффекты обеспечивают и **противовоспалительную активность** производных хинолина.

Еще более сложное и многостороннее действие на организм человека оказывает хинин. Его системные эффекты включают также:

1. **Антиаритмическую активность**, обусловленную способностью производного хинолина:
 - замедлять **проводимость** кардиомиоцитов;
 - снижать **возбудимость** и **автоматизм** водителей ритма.

Из кардиотропных эффектов хинина следует отметить и присущую алкалоиду способность угнетать **сократимость** сердечной мышцы.

2. Хинин обладает выраженным **жаропонижающим действием**, связанным с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе;
3. Оказывает неспецифический **анальгезирующий эффект**.
4. Неспецифическое умеренное **седативное** (успокаивающее) **действие**, вызванное снижением возбудимости ЦНС.
5. Хинин обладает слабой **атропиноподобной активностью**.
6. Обладая чрезвычайно горьким вкусом, хинин, подобно другим **горечам**, увеличивает секрецию желудочного сока и **стимулирует аппетит**.
7. Хинин **повышает тонус миометрия**.

Несмотря на широкий спектр фармакологической активности, применение хинина в практической медицине ограничивает высокая токсичность алкалоида. Так, избирательное психотропное, нейро-,

кардиотоксическое действие хинина лежит в основе таких тяжелых побочных эффектов, как нарушения слуха и зрения, головокружения, нарушения ритма сердечных сокращений. Кроме того, при применении этого алкалоида часто наблюдаются угнетение функции почек, диспепсические явления, тяжелые аллергические реакции. При тяжелых отравлениях преобладают явления сердечно-сосудистой недостаточности, ускорение пульса и падение АД, нарушение проводимости миокарда. Возможно развитие глубокого коматозного состояния с расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет, нарушением дыхания. Иногда наблюдаются токсическое поражение печени, атрофия зрительного нерва.

Наиболее широко в лечении малярии применяется производное 4-аминохинолина **хингамин** (*хлорохин, делагил, резохин, арехин, имагон и др.*). Главным в его противомаларийном эффекте является **гематошизотропное действие**, направленное на **эритроцитарные формы** плазмодия. В этом отношении он превосходит все другие противомаларийные препараты.

В небольшой степени влияет на половые клетки *P. Vivax*. Следует отметить, что к хингамину чувствительны тканевые формы *Entamoeba histolytica*. Устойчивость простейших к хингамину развивается сравнительно медленно.

Механизм противомаларийного действия хингамина аналогичен таковому других производных хинолина. Как типичный представитель группы, хингамин обладает выраженной **иммунодепрессивной и противоаритмической активностью**. Спектр фармакологической активности хингамина реализуется в его показаниях:

1. Препарат применяют при **всех видах** малярии;
2. Хингамин эффективен при внекишечном **амебиазе** (см. ниже);
3. Ввиду выраженных иммунодепрессивных свойств хингамин применяют для лечения **коллагенозов**¹ (например, ревматизм, ревматоидный артрит);
4. С профилактической целью хингамин назначают при **нарушениях ритма** у больных амилоидозом.

Вводят хингамин обычно внутрь, иногда – парентерально. Хингамин кумулирует в организме.

¹ Коллагенозы – заболевания коллагенозы, группа заболеваний, характеризующихся преимущественным, обычно прогрессирующим поражением соединительной ткани и стенок сосудов различных органов. Наибольшее признание получила теория инфекционно-аллергического происхождения коллагенозов, в частности – концепция их аутоиммунного генеза.

При лечении малярии хингамин обычно переносится хорошо. Побочные эффекты возникают главным образом при длительном применении препарата в больших дозах. Они проявляются в виде дерматита, диспепсических явления, головокружений. Тяжелым осложнением является нарушение зрения (включая *ретинопатию*¹). Редко отмечается лейкопения и угнетение функции печени.

Аналогичными препаратами по фармакологическим свойствам и показаниям к применению являются **галохин** (*циклохин*), **гидроксихлорохин** (*плаквенил, хлохин, эрохин, оксихлорохин и др.*), **амодиахин** (*камохин*).

К гематошизотропным средствам относится также **хлоридин**.

Механизм действия аналогичен таковому у рассмотренного ранее производного пиримидина триметоприма и связан с ингибированием фермента дигидрофолатредуктазы, вследствие чего нарушается обмен фолиевой кислоты.

Существенно, что хлоридин значительно сильнее ингибирует дигидрофолатредуктазу у простейших, чем у бактерий.

Наряду с противомаларийной активностью, хлоридин эффективен при лечении *токсоплазмоза* (см. ниже). Препарат отличается выраженным депонированием в тканях (но меньше, чем у хингамина) и продолжительным эффектом. В связи с медленно развивающимся эффектом хлоридин применяют в основном с целью *личной профилактики малярии*. Устойчивость малярийных плазмодиев к хлоридину развивается довольно быстро.

Поэтому препарат часто комбинируют с другими противомаларийными средствами (например, сульфаниламидами).

К группе 4-хинолинметанола относится синтетический препарат **мефлохин**. Его гематошизотропное действие аналогично хинину, однако токсичность мефлохина меньше. Применение этого лекарственного средства может в больших дозах вызвать неврологические нарушения и судороги. Для мефлохина характерно раздражающее действие.

Гематошизотропной активностью обладают также **сульфоны** и **сульфаниламиды** (см. «Синтетические антибактериальные средства»). Из сульфаниламидов применяют **сульфазин**, **сульфациридазин**, **сульфадиметоксин**, **сульфален**, **сульфадоксин**. Из группы сульфонов, известных в качестве противолепрозных средств, при лечении

¹ Ретинопатия – невоспалительное поражение сетчатой оболочки глазного яблока. Основной причиной являются сосудистые нарушения, которые приводят к расстройству кровоснабжения сетчатки.

и профилактике малярии используют в основном **диафенилсульфон** (**дапсон**). Гематошизотропная активность сульфаниламидов и сульфонов относительно невелика. Действие их развивается медленно. Отдельно эти препараты, как правило, не используют.

Их назначают обычно в сочетании с другими противомалярийными средствами (хинин и др.). Нередко используют такие комбинированные препараты, как **фансидар** (хлоридин + сульфадоксин). При устойчивости к хингамину иногда применяют антибиотик тетрациклинового ряда – доксициклин (см. «Антибиотики»).

2. Гистошизотропные средства

К препаратам, подавляющим *преэритроцитарные* формы плазмодиев, относится уже рассмотренный **хлоридин**.

На *параэритроцитарные* формы плазмодиев оказывает губительное влияние производное 8-аминохинолина **примахин**. Кроме того, примахин обладает **гамонтоцидным действием** (губительно влияет на половые формы плазмодиев).

Примахин высоко активен в отношении экзоэритроцитарных форм *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*, первичных экзоэритроцитарных форм *Plasmodium falciparum*, а также половых форм (гаметоциты) плазмодия, особенно *Plasmodium falciparum*, вследствие чего прерывается передача заболевания (устраняется источник, из которого москиты переносят инфекцию). Гистошизонтоцидный эффект особенно выражен в отношении тканевых форм плазмодия, находящихся в печени. Исходя из тропности действия примахина, его применяют для **предупреждения отдаленных рецидивов** и для **общественной профилактики** малярии.

Механизм действия:

1. Связывание с ДНК плазмодия и изменение ее свойств.
2. В организме человека примахин образует хинолин-хиноновые промежуточные метаболиты, которые являются окислительно-восстановительными соединениями и, действуя как оксиданты, повреждают структуры плазмодия.

Вместе с тем, вышеупомянутые хинолин-хиноновые промежуточные метаболиты примахина вызывают большую часть гемолитических и метгемоглобинемических реакций, отмечаемых при применении препарата. Из побочных эффектов также возможны диспепсические явления, метгемоглобинурия, лейкопения, иногда агранулоцитоз. У лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-

дегидрогеназы (генетическая энзимопатия) наступает острый гемолиз и гемоглобинурия.

3. Гамонтотропные средства

Препараты, влияющие на половые клетки, могут оказывать как *гамонтоцидное (примахин)*, так и *гамонтостатическое (хлоридин)* действие. При воздействии гамонтоцидных средств половые клетки плазмодиев гибнут, а при гамонтостатическом эффекте повреждение половых клеток нарушает процесс спорогонии.

II. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМЕБИАЗА

Амебиаз – типичный антропоноз, при котором человек является источником инфекции, а заражение происходит фекально-оральным путем. Заболевание преимущественно распространено в странах с жарким климатом. По данным эпидемиологических исследований, ежегодно в мире около 480 млн человек являются асимптомными носителями дизентерийной амебы, а у 10% инфицированных проявляются те или иные симптомы болезни.

Возбудителем амебиаза является *Entamoeba histolytica*, которая преимущественно поражает толстый кишечник (*амебная дизентерия*). Однако возможен и системный амебиаз с внекишечными очагами поражения.

В организме человека *Entamoeba histolytica* проходит две стадии развития – вегетативную и стадию покоя (рис. 5). Напомним, что цисты, попав в тонкий кишечник человека, преобразуются в метацисты, каждая из которых делится с образованием 4 вегетативных одноклеточных *малых* форм (*forma minuta*). Эта форма амебы мигрирует в толстый кишечник, где, питаясь его содержимым, может существовать длительное время, не принося ущерб хозяину. При снижении резистентности организма мелкие вегетативные формы амеб увеличиваются в размерах, образуя большую тканевую форму (*forma magna*). *Forma magna*, выделяя протеолитические ферменты, разрушает эпителий слизистой оболочки и внедряется в ткань кишечника, вызывая его некроз и изъязвление. При проникновении паразитов в кровеносное русло происходит гематогенная диссеминация амеб. При этом чаще всего поражается печень, но иногда патологические процессы развиваются в легких, кожи, головном мозге и других органах.

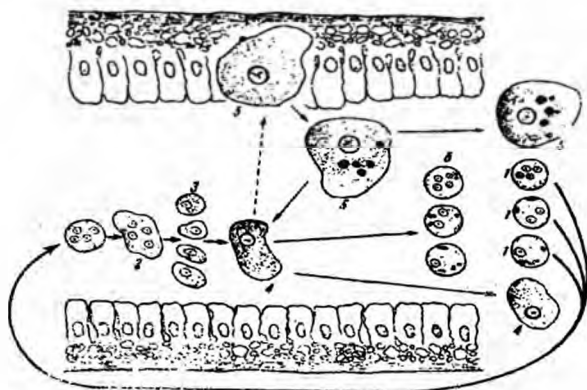


Рис. 5. Жизненный цикл *Entamoeba histolytica*:

- 1, 6 - инвазионная четырехъядерная циста;
- 2 - просветная четырехъядерная метациста;
- 3 - просветные одноядерные мелкие вегетативные формы (*forma minuta*);
- 4 - крупная просветная вегетативная форма (*forma magna*);
- 5 - крупная тканевая вегетативная форма (*forma magna*).

Таким образом, лечение амебиоза зависит от локализации возбудителя, а известные противоамебные средства можно классифицировать следующим образом:

Амебициды, эффективные при любой локализации патологического процесса

Метронидазол

Амебициды прямого действия, эффективные при локализации амев преимущественно в просвете кишечника

Хиниофон

Амебициды непрямого действия, эффективные при локализации амев в просвете и в стенке кишечника

Тетрациклин

Тканевые амебициды, действующие на амев в стенке кишечника и в печени

Эметина гидрохлорид

Тканевые амебициды, эффективные преимущественно при локализации амев в печени

Хингамин

Нередко для радикального излечения от амебиаза прибегают к комбинациям лекарственных препаратов с различной направленностью действия.

Вместе с тем, универсальным средством, эффективным при кишечном и внекишечном амебиазе можно считать **метронидазол** (см. ниже). В ряде случаев полного излечения можно достичь применением только метронидазола. Однако необходимо помнить, что препарат недостаточно эффективен в отношении амёб, находящихся в просвете кишечника. По этой причине рекомендуют сочетать его с хиниофоном или йодохинолом.

Большое значение для радикального излечения от амебиаза, предупреждения рецидивов и реинфекции имеют амебициды, уничтожающие амёб в просвете кишечника. Такой направленностью действия обладает **хиниофон**.

Механизм действия: образование хелатных комплексов с ионами металлов (в том числе с ионами Mg^{2+} и Fe^{2+} , входящих в структуру ряда ферментов) → галогенизация ферментов и денатурация протеинов → нарушение системы окислительного фосфорилирования амёб → гибель возбудителя.

Из желудочно-кишечного тракта препарат всасывается только на 10-15%, создавая высокие концентрации вещества в просвете кишечника. Препарат малотоксичен. Из побочных эффектов возможны диарея и неврит зрительного нерва.

Аналогичным хиниофону по структуре и механизму действия является **йодохинол**.

Довольно широкое распространение при лечении амебиаза получил алкалоид рвотного корня – **эметин** (от греч. *emetos* рвота). В качестве лекарственного препарата **эметина гидрохлорид** вводят внутривенно, так как при приеме **внутри** он вызывает раздражение слизистой оболочки желудка и **рефлекторную рвоту**.

Механизм действия эметина точно не установлен. Полагают, что он связан с дегенеративными изменениями в ядре и цитоплазме паразита.

Эметина гидрохлорид действует на амёб, локализованных как в стенке кишечника, так и внекишечно.

Следует учитывать, что эметина гидрохлорид склонен к кумуляции, что является основной причиной его передозировки и побочных эффектов. Так, применение этого лекарственного средства может вызывать нарушения функции сердечно-сосудистой системы (аритмия,

гипотония и др.), желудочно-кишечного тракта, нервно-мышечной системы (мышечная слабость, тремор, невралгии), печени и почек.

С целью воздействия на амёб, локализованных в печени, с успехом используют **хингамин**, который в высоких концентрациях накапливается в ткани печени (см. ранее).

Все рассмотренные лекарственные средства, так или иначе, непосредственно воздействуют на возбудителя. Вместе с тем, применяемые в лечении амёбиоза тетрациклины, не оказывают прямого влияния на амёб. Как известно, *Entamoeba histolytica* является анаэробом. Необходимые условия ее существования в кишечнике обеспечивают бактерии, поглощающие кислород.

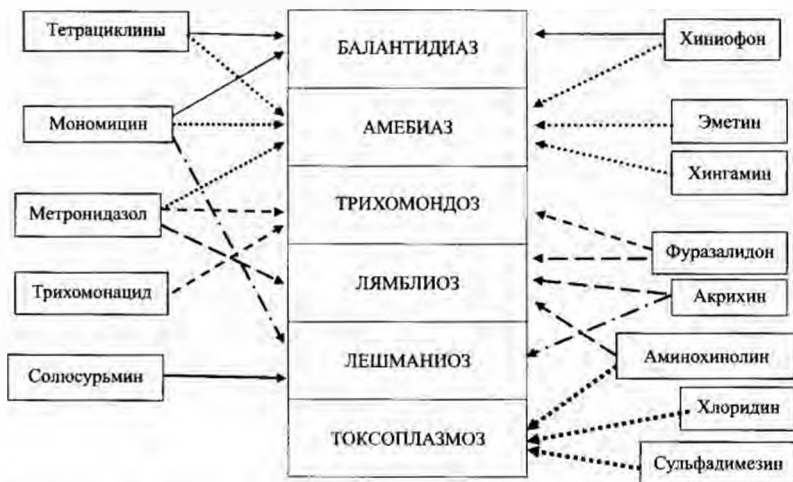


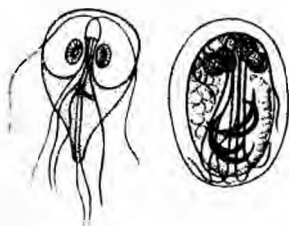
Рис. 6. Основные показания к применению ряда противопроtozoальных средств

В результате механизм действия тетрациклинов имеет следующую последовательность: обладая широким спектром противомикробной активности, эти антибиотики подавляют кишечную микрофлору → увеличение концентрации кислорода в просвете кишечника → подавление роста и размножение амёб.

Являясь амебицидами непрямого действия, тетрациклины существенно уступают по активности противоамёбным средствам прямого действия.

III. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЯМБЛИОЗА

Возбудителем **лямблиоза** является *Giardia (Lambliа) intestinalis* обитающая в верхних отделах кишечника. Благодаря присасывательному



диску в передней части лямблии плотно прикрепляются к эпителиальным клеткам тонкой кишки, вызывая дисфункцию кишечника (дуоденит, энтерит). Проникая через желчный проток из двенадцатиперстной кишки в желчный пузырь, лямблии могут стать причиной хронического холецистита. Часто встречается умеренная инвазия лямблиями без выраженных

болезненных симптомов. *Giardia (Lambliа) intestinalis* В нижних отделах кишечника вегетативные формы лямблий часто переходят в стадию цисты. Цисты лямблий сохраняют свою жизнеспособность во внешней среде довольно длительное время.

Так как связь лямблий с позвоночным хозяином является видоспецифической, источником лямблиоза у человека являются больные и носители люди. Заражение происходит так же, как и при других кишечных инфекциях.

Для лечения лямблиоза применяют:

- метронидазол (*флагил, клион, трихопол, вагимид*);
- фуразолидон;
- аминохинол (*аминохинолин, хинолина трифосфат*).

Метронидазол и **фуразолидон** подробно рассмотрены в смежных главах.

Спектр действия производного хинолина **аминохинола** включает:

- *Lambliа intestinalis*
- *Toxoplasma gondii*;
- *Leishmania tropica*.

В большинстве случаев аминохинол хорошо переносится. При его применении возможны диспепсические нарушения, головная боль, шум в ушах, аллергические реакции.

IV. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРИХОМАНОДОЗА

Трихоманодоз вызывает простейший организм *Trichomonas vaginalis*, паразитирующий в урогенитальных путях. Инфицирование

Trichomonas vaginalis сопровождается развитием кольпитов и вульвовагинитов у женщин и уретрита у мужчин. Нередко отмечается бессимптомное носительство.

Trichomonas vaginalis передается преимущественно половым путем, т.е. заболевание является венерическим. Во внешней среде паразиты быстро погибают.

При трихомонадозе эффективны следующие группы лекарственных средств:

1. Производные нитроимидазола:

- метронидазол (флагил, клион,
- трихопол, вагимид);
- тинидазол (фасижин).

2. Производные аминохинолина:

- трихомонацид
(итростирилметилдиэтила-
минобутил-меноксихинолина
трифосфат).

3. Производные нитрофуранов:

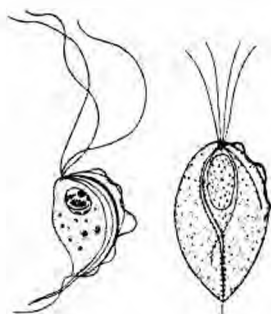
- фуразолидон (см. «Синтетические антибактериальные средства»);

Trichomonas vaginalis – нитазол (ацинтиразол, аминитразол, трихоцид, тринекс и др.)

Препаратом выбора в лечении трихомонадоза является производное нитроимидазола **метронидазол** (флагил, клион, трихопол, вагимид).

Механизм действия: биохимическое восстановление 5-нитрогруппы имидазолинового цикла (рис. 7) внутриклеточными транспортными протеинами простейших → взаимодействие восстановленной 5-нитрогруппы с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) клетки микроорганизмов → угнетение синтеза нуклеиновых кислот → гибель возбудителя инфекционного заболевания.

Метронидазол оказывает губительное влияние на амёб и лямблий. Важно, что спектр действия метронидазола включает также неспорообразующих анаэробов (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.), а также возбудителя язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori* (см. «Лекарственные средства, влияющие на функцию органов пищеварения»).



Trichomonas vaginalis

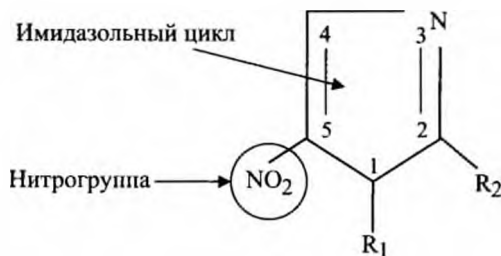


Рис. 7. Химическая формула нитроимидазолов

Метронидазол назначают внутрь, местно (интравагинально) и внутривенно. Последний путь введения обоснован при инфекциях, вызванных неспорообразующими анаэробами, при амёбных абсцессах различной локализации и при тяжёлом течении лямблиоза.

Метронидазол переносится хорошо. Из побочных эффектов чаще всего отмечаются диспепсические явления (нарушение аппетита, металлический привкус во рту и др.). При появлении нарушений со стороны ЦНС (тремор, нарушение координации) препарат отменяют.

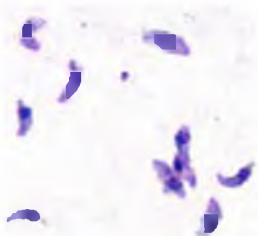
К группе нитроимидазолов также относится **тинидазол** (фасижин). По спектру действия и механизму тинидазол аналогичен метронидазолу, но, в отличие от последнего, создает более высокие концентрации в плазме крови и действует продолжительнее последнего.

Высокой активностью при инфекциях, вызванных *Trichomonas vaginalis* обладает **трихомонацид**. Антипротозойная активность препарата обусловлена его способностью взаимодействовать с молекулой ДНК, нарушая процесс ее репликации и транскрипции. Биодоступность трихомонацида 90-100%. Препарат хорошо переносится, но может вызвать головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, при местном применении – раздражение слизистых оболочек. Трихомонацид противопоказан при нарушениях функций печени и почек, в период беременности и лактации.

Производное 2-ацетиламино-5-нитротиазола **нифазол** подавляет развитие *Trichomonas vaginalis* и других простейших. Оказывает противомикробное действие на стафилококки, стрептококки, кишечную палочку и некоторые другие патогенные микроорганизмы. При приеме внутрь иногда появляются головная боль, тошнота, недомогание, учащенное мочеиспускание. При уменьшении дозы или прекращении приема препарата побочные явления проходят. При местном применении возможны сухость в области вульвы и влагалища, а при местном нанесении на раны – чувство жжения.

V. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Возбудителем *токсоплазмоза* является *Toxoplasma gondii*. Цикл развития паразита включает половое и бесполое размножение со сменой хозяев. Основным хозяином токсоплазмы является кошка. Человек – один из промежуточных хозяев *Toxoplasma gondii*. Следует отметить, что промежуточными хозяевами токсоплазм также являются многие виды птиц, домашних и сельскохозяйственных животных. Последнее имеет важное значение в эпидемиологии заболевания.



Имеются разные формы заболевания, которые сопровождаются поражением лимфатических узлов, кишечника, легких и других внутренних органов, глаз, ЦНС. Токсоплазмы способны практически неограниченное время существовать в организме своих промежуточных хозяев, размножаясь бесполом путем. Заражение токсоплазмозом возможно при контакте с кошачьими испражнениями, употреблении в пищу мяса зараженного животного, при переливании зараженной крови, а также во время внутриутробного развития плода от зараженной матери. Таким образом, токсоплазмоз может быть как *приобретенным*, так и *врожденным* (заражение плода от матери трансплацентарным путем). Хорошо известно, что заражение токсоплазмами может быть причиной преждевременных родов, самопроизвольных аборт, уродств. Врожденный токсоплазмоз характеризуется поражением ЦНС и глаз, что вызывает у ребенка гидроцефалию, хориоретинит, умственную отсталость. Как правило, после заражения токсоплазмозом взрослых здоровых людей (не имеющих других заболеваний) симптомы токсоплазмоза незаметны.

Большинство людей перенесших заражение токсоплазмозом не нуждаются в лечении, однако лечение обязательно для беременных женщин, детей с врожденным токсоплазмозом и для лиц с ослабленной иммунной системой. Основными препаратами, которые применяются при этом заболевании, являются рассмотренные в предыдущих разделах следующие средства:

- Хлоридин;
- Сульфаниламиды;
- Пириметамин (*дарапримом*);
- Пентамидин (*пентакаринат*);

- Клиндамицин;
- Спирамицин (*ровамицин*).

Следует учитывать, что **хлоридин**, угнетающий переход дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, не следует назначать в первой половине беременности ввиду его способности оказывать отрицательное влияние на плод. В этом случае с целью предупреждения инфицирования плода используют сульфаниамиды.

В качестве этиотропной терапии при токсоплазмозе довольно широко применяют комбинированный препарат **фансидар** (пириметамин + сульфадоксин).

Пентамидин активен в отношении трипаносом, лейшманий, пневмонийной палочки, некоторых патогенных грибов. Возможные побочные явления гипотензия, тошнота, обморочное состояние, повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови, протеинурия, гематурия, лейкопения, анемия, панкреатит.

Высокая активность **спирамицина** (см. «Антибиотики») в отношении внутриклеточных паразитов, включая возбудителя токсоплазмоза, привело к широкому применению этого антибиотика в лечении беременных женщин, заразившихся токсоплазмозом после зачатия. Спирамицин также снижает риск передачи инфекции плоду.

VI. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАЛАНТИДИАЗА

Возбудителем **балантидиаза** является инфузория *Balantidium coli*, поражающая толстый кишечник. Балантидии могут жить в просвете толстой кишки, питаясь кишечным содержимым и не оказывая патогенного действия на организм своего хозяина. При снижении иммунитета паразит внедряется в слизистую оболочку кишечника и, проникая в его толщу, начинает питаться клетками хозяина, заглатывая в большом количестве эритроциты. Это приводит к изъязвлению внутренней стенки



Balantidium coli

кишки. Заболевание встречается редко.

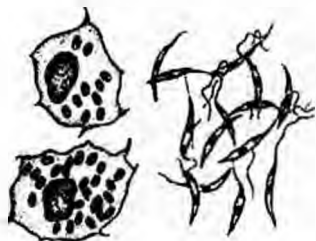
Лечение балантидиаза осуществляется в основном с помощью таких лекарственных препаратов, как:

- Мономицин;
- Тетрациклиновые антибиотики;
- Хиниофон.

VII. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗОВ

Лейшманиозы относятся к облигатным трансмиссивным протозойным инфекциям. Их жизненный цикл характеризуется обязательной сменой беспозвоночного и позвоночного хозяина.

Беспозвоночными хозяевами и переносчиками лейшманий служат москиты – кровососущие насекомые из отряда двукрылых *Diptera*. В организме человека лейшмании ведут себя как внутриклеточные паразиты, поражающие гистиофагоцитарную систему хозяина. Различные виды лейшманий характеризуются преимущественной локализацией в определенных органах человека.



В связи с этим различают **кожный лейшманиоз** (один из возбудителей – *Leishmania tropica*) и **висцеральный лейшманиоз** (возбудитель – *Leishmania donovani*). При висцеральном лейшманиозе (кола-азар) возбудитель локализуется в печени, селезенке и костном мозге. Без специфического лечения исход висцерального лейшманиоза, как правило, летальный.

В зависимости от локализации поражения для лечения лейшманиоза могут быть использованы следующие лекарственные средства:

1. Препараты, эффективные при всех форма лейшманиоза:

Соли пентавалентной сурьмы

Солюсурьмин

Натрия стибоглюконат

2. Препараты, применяемые для лечения кожного лейшманиоза:

Акрихин

Мономицин

Метронидазол

При лечении висцерального и кожного лейшманиоза в нашей стране наиболее широко применяют препарат пентавалентной сурьмы – **солюсурьмин** (солюстибозан, пентостам, стибатин). Вводят препарат парентерально. Большинство больных переносят препарат хорошо. Из побочных эффектов возможны тошнота, головные боли, кожные высыпания, редко – агранулоцитоз. При передозировке солюсурьмина в качестве его антидота может быть использован **унитиол**.

Натрия стибоглюконат по основным своим свойствам аналогичен солюсурьмину. Следует учитывать, что к препаратам сурьмы

возможно развитие устойчивости лейшманий. Препарат не эффективен *in vitro*, поэтому предполагают, что соли пятивалентной сурьмы превращаются в организме в соединения с трёхвалентной сурьмой, необходимой для проявления активности. Несмотря на то, что точный механизм действия препаратов сурьмы не установлен, доказано ингибирование гликолиза у паразита на уровне фосфофруктокиназной реакции.

В случае кожного лейшманиоза эффективным средством местного лечения является пропитывание инфильтратов раствором **акрихина**.

VIII. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРИПАНОСОМОЗА

Возбудителями **трипаносомоза** являются *Trypanosoma gambiens* и *Trypanosoma rhodesiense*, вызывающие сонную болезнь, а также *Trypanosoma cruzi*, с которой связана болезнь Чагаса.



Цикл развития трипаносом связан с двумя хозяевами. Переносчиками и беспозвоночными хозяевами этих паразитов являются кровососущая муха цеце (*Trypanosoma gambiens* и *Trypanosoma rhodesiense*) и триатомовые клопы (*Trypanosoma cruzi*). Будучи облигатными кровепаразитами, трипаносомы в естественных условиях не могут существовать вне организма своих хозяев. Цист паразит не образует.

Африканский трипаносомоз (сонная болезнь) характеризуется поражением внутренних органов, часто с летальным исходом. В основе болезни Чагаса лежат токсико-аллергические реакции, являющиеся следствием поступления в кровь продуктов распада клеток (паразита и хозяина).

Из органических препаратов мышьяка при сонной болезни (распространена в южной Африке) применяют **меларсопрол**, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и является препаратом выбора при этой болезни. Кроме того, используют ароматический диамидин **пентамидин** и полианионное соединение **сурамин**. Однако последние два препарата не проникают в мозг и поэтому их применяют на ранних стадиях заболевания, когда в процесс еще не вовлечена ЦНС. Препараты довольно токсичны и вызывают многие побочные эффекты.

При болезни Чагаса (Южная Америка) применяют **примахин**, антибиотик **пуромицин** и ряд других препаратов.

Пуромицин (стиломицин) – антибиотик пуринового ряда, продуцируемый *Streptomyces albo-niger*. В настоящее время синтезирован ряд аналогов пуромицина. Диапазон биологической активности пуромицина широк и включает грамположительные и некоторые грамотрицательные бактерии (*Bac. cereus*, *Bac. subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus* и др.), ряд гельминтов (острицы, ленточные черви), амёбы. Из трипаносом наибольшую чувствительность к препарату проявляют *Trypanosoma equiperdum* и *T. evansi*, меньшую – *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. cruzi*, почти не чувствительна к нему *T. congolense*. Механизм действия пуромицина связывают с нарушением синтеза белка возбудителем инфекционного заболевания. Прямыми экспериментами было показано, что пуромицин конкурентным образом замещает очередную аминоксил-тРНК в А-сайте рибосом в процессе трансляции. В результате он подменяет очередную аминоксил-тРНК в процессе образования пептидной связи на рибосоме, что прекращает биосинтез белка. Необходимо отметить, что избирательность действия пуромицина невысока и препарат одинаково хорошо подавляет биосинтез белка как прокариотическими, так и эукариотическими рибосомами.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Хингамин (Chingaminum)	Внутрь, внутримышечно и внутривенно 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 г; ампулы по 5 мл 5% раствора
Хлоридин (Chloridinum)	Внутрь 0,01 г	Порошок; таблетки по 0,005 и 0,01
Хинина гидрохлорид (Chinini hydrochloridum)	Внутрь 0,25 – 0,5 г; подкожно 1 г; внутривенно 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 и 0,05 г; ампулы по 1 мл 50% раствора

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Примахин (Primachinum)	Внутрь 0,009 г	Таблетки по 0,003 и 0,009 г
Метронидазол (Metronidazolium)	Внутрь 0,25 – 0,5 г; интравагинально 0,5 г	Таблетки по 0,25 и 0,5 г; суппозитории и таблетки вагинальные по 0,5 г
Хиниофон (Chiniofonum)	Внутрь 0,5 г	Порошок; таблетки по 0,25 г
Эметина гидрохлорид (Emetini hydrochloridum)	Подкожно и внутримышечно 0,015	Порошок; ампулы по 1 мл 1% раствора
Трихомонацид (Trichomonacidum)	Внутрь 0,1 – 0,15 г; интравагинально 0,05 г	Таблетки и суппозитории вагинальные по 0,05 г
Мономицин (Monomycinum)	Внутрь и внутримышечно 0,25 г; местно в виде 2 – 3% мази	Таблетки по 0,25 г; флаконы по 0,25 и 0,5 г (растворяют перед употреблением)
Солюсурьмин (Solusurminum)	Внутривенно 0,05 – 0,075 г	Ампулы по 10 мл 20% раствора
Аминохинол (Aminochinolium)	Внутрь 0,15 г	Порошок; таблетки по 0,025 и 0,05 г

Лекция № 28

АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Гельминтозы (лат. helminthosis; от греч. ἑλμινς или ἑλμινθος — паразитный червь, глист + -osis) — паразитарные болезни человека, животных и растений, вызываемых *гельминтами* — паразитическими¹ червями.

В настоящее время описано более 200 видов гельминтов, которые могут вызвать заболевания человека, однако лишь некоторые из них являются частыми паразитами человека, большинство же сравнительно редко обнаруживается у людей. В зависимости от особенностей биологии и путей распространения различают 3 группы гельминтов:

- 1) Геогельминты характеризуются прямым циклом развития, без промежуточных хозяев. Паразиты этой группы выделяют незрелые яйца, которые определенную часть развития должны пройти в почве. Достигнув *инвазионной* (заразной) стадии, паразиты попадают в организм человека различными путями (аскаридоз и др.);
- 2) Биогельминты имеют наиболее сложный цикл развития и последовательно сменяют двух или нескольких хозяев, одним из которых является или может быть человек (описторхоз, дифиллоботриоз, тениидоз, эхинококкоз);
- 3) Контактные гельминты выделяют зрелые или почти зрелые яйца, которые непосредственно заразны для человека. Человек заражается через предметы обихода и грязные руки, которые исполняют роль факторов передачи (энтеробиоз).

По систематическому положению возбудители гельминтозов человека относятся преимущественно к двум типам червей: круглые черви – *Nemathelminthes* (класс *Nematoda*, **нематоды**) и плоские черви – *Plathelminthes* (класс ленточных червей – *Cestodea*, **цестоды** и сосальщиков – *Trematoda*, **трематоды**). По основной локализации гельминтов в организме человека различают *кишечные* и *внекишечные* гельминтозы (табл. 1, 2).

Большинство гельминтозов человека можно отнести к группе кишечных инфекций. При этом наиболее распространенными явля-

¹ Паразитизм – это форма отношений между двумя организмами, из которых один (паразит) живет за счет другого организма (хозяина).

ются нематодозы. По официальным данным ВОЗ, в мире аскаридозом ежегодно поражается около 1,2 млрд. человек, анкилостомидозами – более 900 млн, трихоцефалезом – до 700 млн.

Таблица 1

Виды основных кишечных гельминтозов человека

Nematoda (нематодозы)	Cestoidea (цестодозы)	Trematoda (трематодозы)
Ascaris lumbricoides, аскариды вызывают аскаридоз	Diphyllobothrium latum, широкий лентец вызывает дифиллоботриоз	Metagjnimus yokogawai, мета- гонимы вызыва- ют метагонимоз
Enterobius vermicularis, острицы вызывают энте- риобиоз	Taenia solium, вооруженный цепень вызывает тениоз	
Trichocephalus trichiurus, власоглав вызывает три- хоцефаллез	Taeniarinchus saginitatus, невоору- женный цепень вызывает тениа- ринхоз	
Ancylostoma duodenale, Necator americanus, анкилостомы вызывают анкилостомидоз	Hymenolepis папа, карликовый цепень вызывает геминолепидоз	
Strongyloides stercoralis, кишечные устрицы вы- зывают стронгилоидоз		
Trichostrongylide, трихо- стронгилоиды вызывают трихостронгилоидоз		

Качественно проведенные исследования, использующие серологи-
ческую диагностику, дают показатели заболеваемости до 60-70% всего
населения. В целом распространенность гельминтозов среди жителей
различных континентов Земли выглядит следующим образом: на каж-

дого жителя Африки приходится в среднем более 2 видов гельминтов, в Азии и Латинской Америке – более 1 вида, в Европе поражен каждый третий житель.

Таблица 2

Виды основных внекишечных гельминтозов человека

Nematoda (нематодозы)	Cestoidea (цестодозы)	Trematoda (трематодозы)
Филляриотозы: Wucheria Bancrofti, Brugia malayi – поражают лимфатическую систему; Loa Loa – подкожная клетчатка; Onchocerca volvulus – подкожная клетчатка, ткани глаза.	Цистицеркоз: Cysticercus cellulosae – цистицеркоидная стадия Tenia solium, поражает мышцы, мозг, ткани глаза и др.	Шистосомоз, бильгарциоз: Schistosoma mansoni, S.haematjbiun, S.japonicum – поражение кровеносных сосудов.
Trichinella spiralis, трихинеллез, поражение мышц, кишечника.	Эхинококкоз: Echinococcus granulosus, E.multilocularis – печень, легкие, мозги др. ткани	Fasciola hepatica, фасциоллез, поражение печени, желчного пузыря.
		Opisthorchus felineus, описторхоз, поражение печени, поджелудочной железы
		Clonorchis sinensis, клонорхоз, поражение печени, поджелудочной железы.
		Paragonimus Westermani, парагонимоз, поражает легкие, мозг, лимфатические узлы и др.

В Российской Федерации в последние годы вновь наблюдается тенденция к увеличению пораженности нематодозами (энтеробиозом и аскаридозом), растет число больных токсокарозом, трихинеллезом. Не улучшается эпидемическая обстановка и в очагах распространения биогельминтозов – описторхоза, дифиллоботриоза, тениидозов, эхинококкозов. Напомним, что эхинококкоз чаще встречается у жителей Волгоградской, Ростовской, Ставропольской областей, а также проживающих в Якутии, Дагестане, Татарии, Башкирии. Трихинеллез более распространен в северных и восточных областях страны. Описторхоз широко распространен на территории Поволжья, Казахстана, Приднестровья и Западной Сибири.

Блезнетворное действие гельминтов на организм складывается из сенсибилизации организма и последующего развития аллергических реакций, токсического действия, механического повреждения тканей, способствующего проникновению в организм инфекции, поглощения крови и части пищевых веществ, особенно витаминов. Внедрение гельминтов может вызвать в организме хозяина развитие иммунитета к повторным заражениям. Для гельминтозов характерно сравнительно медленное развитие болезни, хроническое течение, нередко с длительной компенсацией. Более выраженные патологические изменения вызывают личиночные и развивающиеся стадии гельминтов. При большинстве кишечных гельминтозов паразитирование единичных особей протекает обычно бессимптомно.

Лечение гельминтозов заключается в освобождении организма от гельминтов (*дегельминтизация*), то есть антигельминтные препараты относятся к средствам *этиотропной терапии* (устраняют причины болезни). Учитывая, что каждое из противогельминтных средств активно в отношении определенных гельминтов, лечению гельминтоза должно предшествовать точное установление возбудителя заболевания. Таким образом, все противогельминтные средства можно условно разделить следующие группы:

- 1. Средства, применяемые для лечения кишечных нематодозов:** пиперазина адипинат, нафтамон, пирантел, мебендазол, дитразин, левамизол, дифезил, гептилрезорцин, первиния памоат, кислород;
- 2. Средства, применяемые для лечения кишечных цестодозов:** экстракт мужского папоротника, дезаспидин, фенасал, трихлорофен, битионол, кора гранатника, семена тыквы;

3. Средства, применяемые для лечения кишечных трематодозов: экстракт мужского папоротника, нафтамон, празиквантель;

4. Средства, применяемые для лечения внекишечных гельминтозов: гексахлорэтан, хлоксил, дитразин, дитиазин, тимоловый эфир пальмитиновой кислоты, ниридазол, эметина гидрохлорид, антимонола-натрия тартрат.

Однако традиционная классификация противогельминтных средств, построенная по принципу действия на определенные виды гельминтов (нематоды, цестоды, трематоды), несколько утратила свое значение в связи с тем, что арсенал клинически значимых препаратов за последние годы существенно сократился. Основные антигельминтные препараты, которыми располагает современная медицина, можно систематизировать по структурным особенностям:

1. Производные бензимидазола: левамизол, мебендазол, альбендазол;

2. Производные разных химических групп: пирантела памоат, дитразин, нафтамон, пиперазин и его соли, фенасал, битионол.

В основу общепринятой фармакологической классификации противоглистных средств положены особенности их механизма действия на гельминтов различной локализации:

I. Средства, нарушающие функцию нервно-мышечной гельминтов:

- левамизол (адиафор, аскаридил, касидрол, декарис, кетракс, нибутан, ситракс, тенизол и др.),
- пирантела памоат (гельминтокс, комбантрин, немощид),
- дитразин (диэтилкарбамазин, дипразина цитрат, локсуран, баноцид, карбамазин, цитраци и др.),
- нафтамон (бефения гидроксинафтоат, алкопар, дебефений),
- пиперазин и его соли (адипразин, энтацил, вермокс, оксуразин и др.),
- празиквантель (азинокс, бильтрицид).

II. Средства, парализующие нервно-мышечную систему преимущественно у плоских червей и разрушающие их покровные ткани:

- фенасал (никлозамид, йомезан, йомесан, атен, биомесан, цестосид, девермин, грандал, контал, линтекс, вермитин, йомесан и др.);

- битионол (актопер, бактериостат С, битин, ванцид, анафольгин, лоритидол, треманол и др.).

III. Средства, действующие преимущественно на энергетические процессы гельминтов:

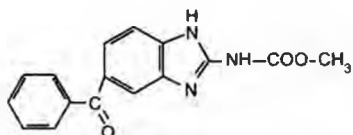
- мебендазол (вермокс, вормин, вермакар, мебекс, телмокс),
- альбендазол (немозол, зентел, гелмадол, саноксал),
- левамизол (адиафор, аскаридил, касидрол, декарис, кетракс, нибутан, ситракс, тенизол и др.),
- пирвиния памоат (ванквин, ванкин, гельвин, нео-окситаат и др.),
- амиоакрихин.

При лечении кишечных гельминтозов важно создать высокую концентрацию противоглистных средств в кишечнике. Поэтому перед проведением терапии принимают меры к тому, чтобы в пищеварительном тракте было по возможности меньше содержимого, с которым может связываться противоглистное средство. В течение 2—3 дней до назначения противоглистного средства больного обычно содержат на легко усваиваемой диете, а накануне лечения резко ограничивают пищевой рацион и назначают слабительное. Слабительное применяют также после приема противоглистных средств с целью изгнания из кишечника ослабленных паразитов и вместе с тем ограничения времени пребывания противоглистных средств в кишечнике, а, следовательно, и возможности его всасывания.

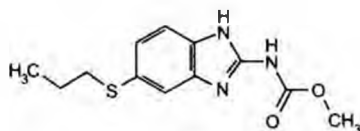
I. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

1. Нематодозы кишечника

Мебендазол представляет собой высокоэффективное противогельминтное средство широкого спектра действия (рис. 1, а). Препарат медленно и неполно всасывается в ЖКТ (10%). Биодоступность повышается при приеме с пищей, особенно жирной. Системное действие мебендазола во много обусловлено его активным метаболитом *албендазола сульфоксидом*, который образуется при первом прохождении через печень мебендазола. Последний создает высокие концентрации в печени, желчи. Проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и внутрь личиночных кист. В настоящее время бензимидазольное производное **альбендазол** выпускается в виде лекарственного препарата (рис. 1, б).



а) мебендазол



б) альбендазол

Рис. 1. Структурная формула производных имидазола

Благодаря структурному сходству противогельминтные средства *мебендазол* и *альбендазол* имеют много общих черт. В том числе для препаратов характерен общий механизм действия. Однако, прежде чем перейти к механизму действия производных имидазола, необходимо вспомнить структуру и функцию таких внутриклеточных белков, как *микротрубочки* (рис. 2).



а) Микротрубочка



б) Поперечный срез микротрубочка

● - альфа-тубулин
● - бета-тубулин

в) Димер тубулина

Рис. 2. Строение микротрубочки

Микротрубочки (рис. 2, а) представляют собой полые внутри цилиндры (рис. 2, б), стенки которых образованы димерами клеточного тубулина (рис. 2, в). Важным свойством этих белковых внутриклеточных структур является полярность: на одном конце происходит самосборка микротрубочки, на другом – разборка. Микротрубочки образуют цитоплазматическую *микротубулярную систему*, которая выполняет в клетке следующие функции:

1. При **делении клетки** микротрубочки способствуют правильной ориентации хромосом и образованию митотического веретена¹. Из микротрубочек состоят центриоли, структуры, обеспечивающее расхождение хромосом к полюсам клетки при митозе и мейозе.
2. **Транспортная функция:** микротрубочки в клетке используются в качестве «рельсов» для транспортировки частиц. По их поверхности могут перемещаться мембранные пузырьки и митохондрии. Перемещение осуществляется за счёт энергии АТФ.

¹ Веретено деления – структура, возникающая в клетках эукариот в процессе деления ядра. Получила своё название за отдалённое сходство формы с веретеном.

3. Микротрубочки **формируют цитоскелет**, так как участвуют в поддержании формы клетки и расположения органоидов в цитоплазме.

Механизм действия: избирательно блокирует полимеризацию *бета-тубулина* → угнетает синтез димера *клеточного тубулина* → нарушает активность цитоплазматической *микротубулярной системы* → подавляет утилизацию глюкозы, образования АТФ и передвижение органелл и секреторных гранул в мышечных клетках гельминтов (рис. 3, а).

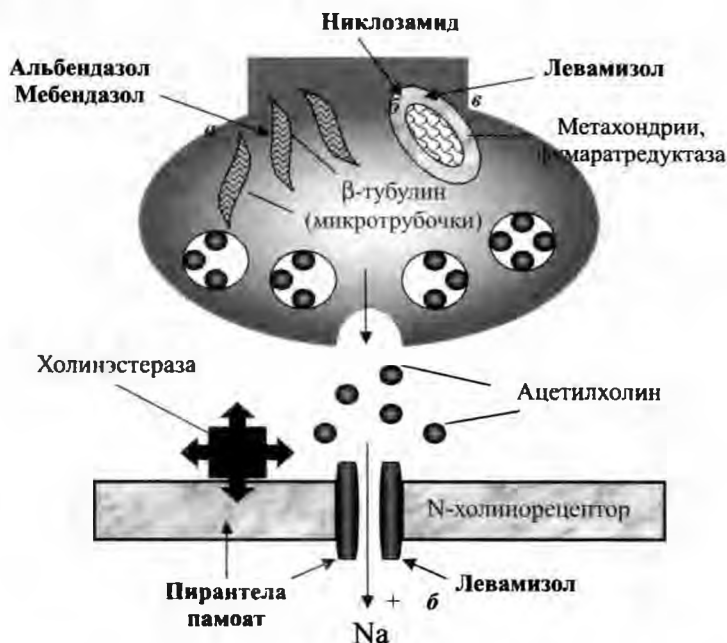


Рис. 3. Механизм действия противогельминтных средств

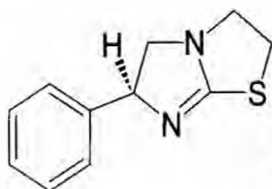
Оба рассмотренных производные имидазола обладают **широким спектром противогельминтной активности** и применяются в лечении как моно-, так и при полиинвазий гельминтами. Мебендазол и альбендазол оказывают угнетающее действие не только на нематод (энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихоцефалез), но и на цестод (тениоз, эхинококкоз). Кроме того, альбендазол губительно действует на яйца аскарид, анкилостом и власоглава, что предотвращает не только аутоинвазию гельминтами, но и распространение возбудителей в окружающей среде. Мебендазол и альбен-

дазол могут быть эффективны в отдельных случаях *цистицеркоза*¹ и в отношении возбудителя трихинеллеза, поражающего мышцы и кишечник. Производные имидазола хорошо переносятся. Возможны диспепсические явления, головная боль, аллергические реакции.

Производное аминотиазола *левамизол* наряду с противогельминтным действием обладает *иммуномодулирующей* активностью.

Механизм действия левамизола состоит из следующих двух звеньев:

- 1) Блокада N-холинорецепторов нервных ганглиев гельминта → нарушение нервно-мышечной передачи → мышечный паралич (рис. 3. б);
- 2) Ингибирование системы фумаратредуктазы в мышечной ткани гельминта → угнетение функции митохондрий → нарушение биоэнергетических процессов (рис. 3, в).



При нормальной перистальтике кишечника парализованные гельминты выводятся обычно в течение 24 ч после приема левамизола независимо от их локализации. Однократное введение препарата приводит к дегельминтизации у 90-100% пациентов при любой локализации гельминта.

В качестве противогельминтного средства назначают при таких кишечных гельминтозах, как аскаридоз, некатороз, стронгилоидоз, анкилостомидоз. Положительное лечебное действие описано также в отношении таких внекишечных гельминтозов, как филяриатоз (вызванный *Wucherichia Bancrofti* и *Brugia malayi*). Однако в последнем случае левамизол заметно уступает дитразину.

В качестве иммуномодулятора левамизол применяют при лечении онкологических заболеваний, а также некоторых иммунодефицитных состояний и аутоиммунных заболеваний. Оказывает неспецифическое иммуностимулирующее действие, особенно в случаях иммуносупрессивных состояний, возникающих после оперативных вмешательств или химиотерапии опухолей. Препарат оказывает комплексное влияние на иммунную систему, особенно при иммуносупрессивных состояниях: увеличивает выработку антител

¹ При переваривании члеников свиного цепня из них выходят зародыши (*онкосферы*). Они проникают через стенку кишечника и с током крови разносятся по разным органам и тканям, где из них развиваются *цистицерки*. Последние являются одной из личиночных стадий свиного цепня.

на различные антигены, активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию, повышает функцию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, адгезию). Цитотоксической активностью левамизол не обладает.

При монотерапии левамизолом побочные эффекты обычно слабо выражены и наблюдаются редко. При однократном приеме препарата возможны боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Иммуномодулирующие свойства левамизола способствуют развитию побочных явлений преимущественно аллергической, а не токсической природы (например агранулоцитоз, гриппоподобные симптомы, кожная аллергия, ревматоидный артрит). Поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с угнетением костномозгового кроветворения, при цереброваскулярных нарушениях, при выраженной печеночной и почечной недостаточности. В высоких дозах препарат может вызвать судороги.

Во время лечения левамизолом не следует употреблять алкоголь, так как препарат может вызывать развитие дисульфирамоподобных¹ реакций при одновременном его приеме с этанолом. Одновременное применение с фенитоином способствует повышению концентрации последнего. Левамизол может потенцировать клинические эффекты варфарина. Токсичность левамизола усиливают липофильные соединения (масла).

Пирантел (гельминтокс, комбантрин, немозид) является противоглистным лекарственным препаратом **широкого спектра действия**. Фармакодинамика этого препарата основана на подавлении нервно-мышечной проводимости у глистов, в основном у круглых – остриц, аскарид, анкилостом, нематод и власоглавов (в меньшей степени). Ясно, что основное применение препарата – это кишечные нематодозы.

Механизм действия: блокада холинэстеразы гельминтов → накопление ацетилхолина → деполяризация нервно-мышечного соединения нематод → генерализованное сокращение мускулатуры гельминтов → стойкий спастический паралич (рис. 3, г). Обездвиженные особи свободно выводятся из организма. Пирантел способен изгонять как

¹ Дисульфирам – препарат, назначаемый для лечения алкоголизма. Применение этого лекарственного средства сопровождается накоплением ацетальдегида, который вызывает чувство страха, боли в сердце, гипотензию, тошноту, рвоту и обильное потоотделение. Перечисленные симптомы интоксикации составляют комплекс «дисульфирамоподобных реакций».

половозрелых, так и неполовозрелых гельминтов обоего пола, он не эффективен только в отношении мигрирующих личинок нематод.

Особенностью пирантела является то, что действует он преимущественно в просвете кишечника, в кровь всасывается незначительная часть препарата. Из-за мягкого, хорошо переносимого действия пирантел часто является препаратом выбора при лечении глистных инвазий у детей. С осторожностью назначают пирантел при нарушениях функции печени и детям первого полугодия жизни. Противопоказан препарат при беременности, кормлении ребенка грудью, повышенной чувствительности организма к этому препарату, *миастении*.

При аскаридозе и энтеробиозе достаточно широко применяют *пиперазин* и его соли (адипинат, гексагидрат).

Механизм действия: усиливает тормозные ГАМК-ергические процессы в нервной системе гельминтов → увеличивает входящий ток ионов хлора → гиперполяризация мембран мышечной пластинки → паралич → гибель гельминта (рис. 4, а).

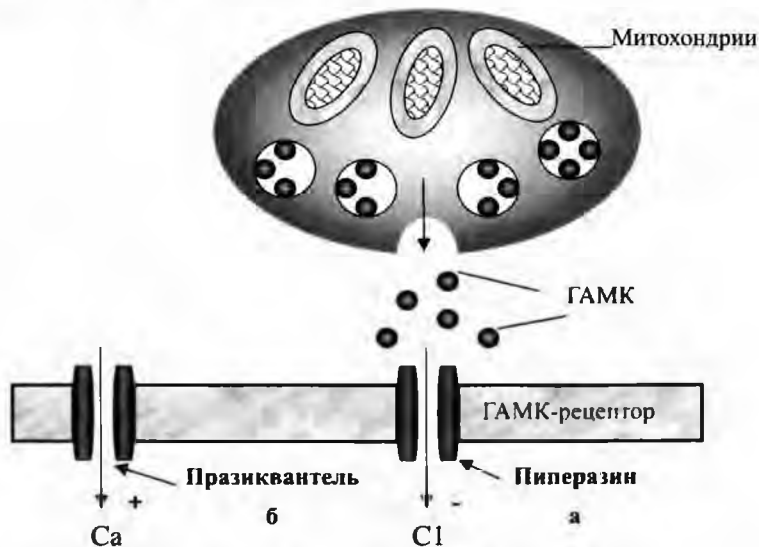


Рис. 4. Механизм действия противогельминтных средств

Антигельминтная активность пиперазина обусловлена не только его антихолинергическим действием на уровне нервно-мышечных синапсов у паразитов, но и угнетением синтеза сукциниловой кислоты, участвующей в энергетическом обмене клеток. Последнее препят-

ствует активному продвижению гельминтов по кишечнику, а также проникновению их в желчные ходы. Кроме того, при этом создаются благоприятные условия для выведения гельминтов из кишечника. Выделяются они в живом состоянии.

Основное показание к применению пиперазина – аскаридоз. Эффективность его при этой разновидности нематодоза велика и дегельминтизация достигает 90-100% (незначительно уступает левамизолу). Кроме того, пиперазин с успехом применяют при лечении энтеробиоза. Какой-либо диеты и назначения слабительных при использовании пиперазина не требуется. Слабительные показаны только в случае запоров.

Всасывается пиперазин из кишечника хорошо. Препарат и продукты его превращения выделяются преимущественно почками. Пиперазин является малотоксичным препаратом и хорошо переносится больными. Побочные эффекты наблюдаются редко и носят скоропреходящий характер.

Моно-четвертичное аммониевое соединение *нафтамон* (бегиния гидроксинафтоат, алкопар, дебефений) применяют в основном в лечении анкилостомидоза и аскаридоза. В последнем случае препарат менее эффективен, чем левамизол и пиперазин. Нафтамон также применяют при энтеробиозе, трихостронгилоидозе и трихоцефалезе.

Механизм действия: вызывает у гельминтов контрактуру мышц, которая сменяется параличом. Структурно близкий к ацетилхолину, нафтамон, по-видимому, действует холиномиметически.

Соблюдения диеты при использовании нафтамона не требуется, однако желательно ограничить употребление острых, соленых и жирных продуктов и молока. Препарат обладает легким послабляющим эффектом, в связи с чем в назначении слабительных нет необходимости. Из желудочно-кишечного тракта нафтамон всасывается плохо. Принимают препарат в течение 3-5 дней. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

Лечение нафтамоном проводят в условиях стационара. При применении нафтамона возможны тошнота, рвота, частый стул. Эти явления проходят после прекращения приема препарата. Противопоказан нафтамон при нарушении функции печени.

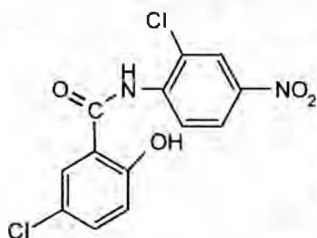
При лечении стронгилоидоза (инвазия кишечными устрицами) и энтеробиоза с успехом применяют моно-четвертичное аммониевое соединение *пирвиния памоат* (ванквин, ванкин, алноксин, авермол, гелвин, нео-оксипаат, памовин, памокса, пирвил, поликвил, пован, пованил, примон, пирвин, вермолфин, молевак, пирком). Пирвиния па-

моат наряду с пирантелом является наиболее эффективными и удобными препаратами для лечения энтеробиоза. Лечение однодневное. Всю суточную дозу дают в один прием. Побочные явления – боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, головокружение – очень редки. Препарат не следует назначать при обострении гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения, при заболеваниях почек, печени с выраженными нарушениями функций. Эффективность лечения составляет 90-100%.

2. Цестодозы кишечника

При кишечных цестодозах нашел свое применение **празиквантель** (см. раздел II.2. «Внекишечные трематодозы»).

Другим эффективным антигельминтным средством данной группы является производное фенола **фенасал** (никлозамид).



Препарат показан при кишечных цестодозах, вызываемых широким лентецом, невооруженным (бычьим) цепнем (*тениаринхоз*), карликовым цепнем (*дифиллоботриоз*). По современным данным, фенасал является одним из наилучших противотениаринхозных средств.

Механизм действия: активизирует ферменты, разрушающие АТФ → блокада основных энергетических источников и угнетение окислительного фосфорилирования у цестод → необратимый паралич гельминтов и снижение устойчивости кутикулы паразитов к воздействию протеолитических пищеварительных ферментов → разрушение сколекса цестод → гибель гельминта (рис. 3, д). Погибший гельминт переваривается и, поэтому, идентификация в фекалиях невозможна.

Учитывая последнее, препарат не рекомендуют применять при тениозе, возбудителем которого является вооруженный (свиной) цепень, так как при этом может возникнуть цистицеркоз.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается лишь незначительная часть введенного препарата. Фенасал переносится хорошо и серьезных побочных эффектов не вызывает. Иногда отмечаются диспепсические явления.

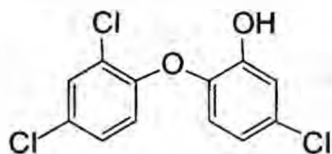
Нарушение процессов фосфорилирования в тканях гельминтов, ведущих к блокаде основных энергетических источников, лежит и в

основе механизма действия других производных фенола: битионола и дихлорофена.

Битионол дает высокий терапевтический эффект при *цестодозах* и *трематодозах* кишечника. Препарат относится к средствам, парализующим нервно-мышечную систему паразитов, что вызывает необратимое прекращение их движений. Битионол относится к альтернативным средствам лечения легочных *парагонимозов*. Проведение одного курса дает до 90 % выздоровления.

Битионол малотоксичный препарат, но иногда прием препарата сопровождается диареей и абдоминальными спазмами, которые уменьшаются или исчезают через несколько дней лечения. Могут также встречаться анорексия, тошнота, рвота, головокружение и головная боль. Битионол следует с осторожностью назначать детям до 8 лет, потому что опыт использования препарата у больных этой возрастной группы ограничен. Лечение прекращают, если серия анализов функции печени и гематологические тесты выявляют возможное развитие токсического гепатита или лейкопении.

Дихлорофен (*антифен, вермитан, галенол, дицеаол, дифентан, тениатан, таниотол, дидроксан и др.*) – специфическое противостодное средство, на нематод препарат не действует. Дихлорофен применяют при *дифилоботриозе* и *тениозе*. Кроме того, благодаря атомам хлора в молекуле, препарат оказывает антисептическое и противогрибковое действие.



Механизм действия схож с таковым у фенасала и заключается в нарушении специфических обменных функций гельминта с последующим необратимым параличом мускулатуры паразита и разрушением его покровных тканей. Эффективность лечения дихлорофеном составляет 78-95 %.

Препарат назначают внутрь самостоятельно или в комбинации с фенасалом. В свою очередь, высокая противогельминтная эффективность комбинации дихлорофен + фенасал легла в основу создания комбинированного лекарственного средства **“Дихлосал”**.

При лечении дихлорофеном возможны такие побочные эффекты как тошнота, диарея, боли в животе, крапивница. Препарат раздражает слизистые оболочки, может вызвать рвоту, усиливает перистальтику и действует слабительно. Дихлорофен противопоказан при беременности, тяжелых заболеваниях печени, почек, сердца. Детям до 3 лет препарат не назначают.

При лечении *цестодозов* в качестве резервного препарата иногда используют **амиоакрихин**. По структуре и механизму действия близок к противомаларийному препарату *акрихину*, но менее токсичен, чем последний. Амиоакрихин обладает антипротозойной (направленной на уничтожение простейших /одноклеточных/ организмов) активностью и противоглистным действием. В качестве антигельминтного средства препарат широко не используют, так как эффективность лечения амиоакрихином невысока и составляет лишь 70-90 %. Ввиду последнего препарат чаще комбинируют с фенасалом, активность которого значительно выше. В целом амиоакрихин эффективен при *гименолипидозе* (инвазия карликовым цепнем, *Hymenolepis nana*). При *тениозе* может провоцировать развитие цистицеркоза. Поэтому при заражении вооруженным цепнем амиоакрихин не рекомендуется.

Механизм антигельминтного действия амиоакрихина следующий: угнетает активность ферментных систем гельминта → вызывает паралич присосок паразита → гельминт отпадает от слизистой оболочки → нарушается питание паразита → его гибель → эвакуация гельминта из кишечника.

Амиоакрихин также применяют при лечении трихомонадных кольпитов (воспаления влагалища, вызываемого простейшими трихомонадами).

Амиоакрихин обладает раздражающим действием и при приеме внутрь у пациентов вызывает тошноту, рвоту. Препарат не назначают при гастритах и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Применение амиоакрихина может вызвать кратковременное повышение температуры тела. При возникновении побочных явлений лечение временно прекращают, и отрицательные явления проходят самостоятельно.

В отдельных случаях цистицеркоза может быть эффективен *мебендазол*.

В ряде случаев для лечения кишечных цестодозов применяют *семена тыквы*.

Механизм действия: меняет двигательную активность паразита, вызывая сначала расслабление, а затем контрактуру мышц. При этом за счет перистальтических волн гельминт изгоняется наружу.

При лечении гельминтозов высушенные тыквенные семечки измельчают вместе с внутренней зеленой оболочкой и принимают натощак, растворив в воде или смешав с медом.

При лечении кишечных цестодозов нередко используют комбинации указанных лекарственных средств.

3. Кишечные трематодозы

Метагонимоз (metagonimosis) — гельминтоз из группы трематодозов, вызываемый *Metagonimus yokogawai* (длиной 1-2,5 мм, шириной 0,4-0,7 мм), паразитирующим в тонком кишечнике. Заболевание распространено в Китае, Корее, Японии, в бассейне Амура, а также на Сахалине. Промежуточными хозяевами *Metagonimus yokogawai* являются пресноводные моллюски и различные виды рыб (форель, уссурийский сит, амурский лещ, сазан, карась, верхогляд и др.).

Лечение метагонимоза проводят эфирным экстрактом мужского папоротника (*Dryopteris filix-mas*, щитовник мужской). *Dryopteris filix-mas* травянистое многолетнее растение семейства аспидиевых. Экстракт мужского папоротника также применяют для лечения тениоза, тениаринхоза, дифиллоботриоза, гименолепидоза.

Механизм действия препарата обусловлен его способностью парализовывать мышцы гельминта. Учитывая, что экстракт мужского папоротника не убивает паразита, при инвазии бычьим цепнем вероятность развития цистицеркоза минимальна (гельминт выходит целиком).

Лечение экстрактом мужского папоротника проводится по специальным схемам, в зависимости от вида инвазии. Вместе с тем, все случаи применения препарата требуют назначения клизм.

Экстракт мужского папоротника — весьма токсичный препарат, он обладает множеством противопоказаний к применению и требует тщательного обследования больного перед его назначением и наблюдения за больным в процессе лечения.

Комбинации экстракта мужского папоротника с другими противогельминтными средствами дает лучший лечебный эффект, но токсические реакции возникают чаще.

Средствами терапии метогонимозов также являются **нафтамон** (см. раздел I.1. «Нематодозы кишечника») и **празиквантел** (см. раздел II.2. «Внекишечные трематодозы»).

Прогноз заболевания благоприятный.

Этилен четырехлористый в настоящее время для лечения гельминтозов не применяется ввиду его высокой токсичности.

II. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

1. Внекишечные нематодозы

Из внекишечных нематодозов наиболее распространенными являются разные *филяриотозы* (включая онхоцеркоз, при котором глаза поражаются до слепоты). К препаратам, губительно действующим на микрофилярии, относится *дитразина цитрат* (диэтилкарбамазина цитрат, локсуран). Возможно назначение дитразина цитрата при аскаридозе, но он менее эффективен, чем пиперазин и его соли, и более токсичен.

Механизм действия полностью не ясен, но известно, что препарат лишен активности *in vitro*. Возможно, он нарушает превращение арахидоновой кислоты как в теле гельминта, так и в организме хозяина, в результате чего наступает гибель паразита.

Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Довольно часто препарат вызывает такие побочные эффекты, как головные боли, слабость, тошнота, рвота. В ряде случаев наблюдаются кожный зуд, сухой кашель, эозинофилия, лимфаденопатии, увеличение размеров печени и селезенки. Возможно, что часть отрицательных эффектов связана с разрушением филлярий и действием продуктов их распада. Дитразина цитрат противопоказан при онхоцеркозе, сопровождающемся поражением глаз, так как в этом случае применение препарата может вызвать обострение воспалительных процессов в глазах (помутнение стекловидного тела, ослабление или потеря зрения).

При филяриотозах также эффективен препарат *ивермектин*. Он является полусинтетическим макроциклическим лактоновым соединением. Продуцируется актиномицетами *Streptomyces avermitilis*. Ивермектин подавляет жизнедеятельность филлярий и стронгилоид. Наиболее эффективен при терапии онхоцеркоза, особенно при поражении глаз. Препарат также применяют для лечения педикулеза (чесотка).

Механизм действия: угнетает действие медиатора ГАМК → вялый паралич мускулатуры гельминта → гибель паразита

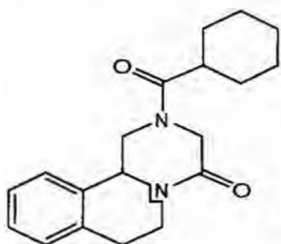
Так как ивермектин увеличивает ГАМК-ергическую активность, лучше избегать его сочетанного применения с другими препаратами со сходными эффектами (барбитураты, бензодиазепины и производные вальпроевой кислоты). Прием ивермектина может сопрово-

ждаться лихорадкой, слабостью, головокружением, головными болями, гипотензией, бронхоспазмом и другими явлениями. Побочные эффекты связаны как с неблагоприятным действием самого препарата, так и массовой гибелью микрофилярий. Ивермектин не следует назначать беременным. Безопасность приема препарата у детей до 5 лет не изучалась.

2. Внекишечные трематодозы

Из внекишечных трематодозов наиболее часто встречаются *шистосомозы* (бильгарциозы), при которых поражаются кровеносные сосуды и нарушаются функции и структуры различных органов – печени, селезенки, кишечника, мочеполового тракта и др. (см. табл. 2). Основным средством лечения шистосомозов является *празиквантель* (азинокс, бильтрицид).

Празиквантель является производным пиразинизохинолина и обладает *широким спектром антигельминтного действия*.



Механизм действия: повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для Ca^{2+} → генерализованное сокращение мускулатуры → стойкий паралич → гибель гельминта (рис. 4, 6).

Кроме того, препарат вызывает вакуолизацию и последующее повреждение эпителия червей, что делает паразита уязвимым перед иммунной системой хозяина и его пищеварительными ферментами.

Празиквантель высокоэффективен при *кишечных цестодозах*, а также при *цистициркозе* и *внекишечных трематодозах*. Среди последних большой интерес представляет эндемичный для Алтайского края и Западной Сибири *описторхоз* (*Opisthorchus felineus*, двуустка кошачья, или сибирская).

Учитывая последнее, считаем необходимым подробнее остановиться на некоторых особенностях этого заболевания (рис. 5). Попадая в воду, яйца (рис. 5, 1) проглатываются улитками (*промежуточными хозяевами*, рис. 5, 2). В результате цикла бесполого развития организмов последних, в воду выходят *циркарии* (рис. 5, 3), которые, свободно плавая, внедряются в тело рыб карповых пород (язь, чебак, елец и др., *дополнительные хозяева*, рис. 5, 4). В организме рыб они проникают в подкожную клетчатку и мышцы, где превращаются в *метациркариев*

(рис. 5, 5), каждый из которых окружен двойной оболочкой (цистой), одна из которых образована паразитом, другая – хозяином. Заражение человека *Opisthorchus felineus* происходит при употреблении в пищу сырой (талой, мороженой), слабо просоленной и недостаточно прожаренной рыбы. В этом случае метациркарии освобождаются из цист и проникают в печень и поджелудочную железу, где развиваются в половозрелые формы (рис. 5, 6), одна из которых паразитирует в двенадцатиперстной кишке (рис. 5, 6 а), а другая – в желчных протоках (рис. 5, 6 б). Инкубационный период заболевания около 2 недель.

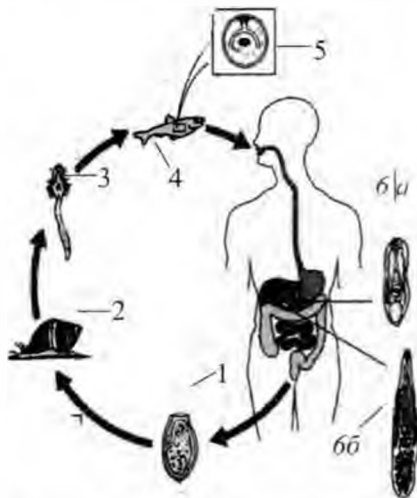


Рис. 5. Схема развития *Opisthorchus felineus*

Возбудитель гельминтоза паразитирует в желчных протоках печени, желчном пузыре и протоках поджелудочной железы, травмируя слизистые оболочки панкреатических и желчных ходов, создавая препятствия оттоку желчи и способствуя развитию кистозных расширений и новообразований печени. Кроме того, *Opisthorchus felineus* оказывают токсическое и нервно-рефлекторное воздействие.

В ранней стадии заболевания наблюдается выраженная аллергия организма (лейкоцитоз и высокая эозифилия, аллергические высыпания на коже), повышение температуры, боль в мышцах и суставах, рвота, понос, болезненность и увеличение печени, реже селезенки. В хронической стадии наиболее часты жалобы на боль в подложечной области, правом подреберье.

Иногда отмечаются приступы боли типа желчепузырной колики. Часты головокружения, различные диспепсические явления. Выявляют резистентность мышц в правом подреберье, увеличение печени, увеличение желчного пузыря, симптомы панкреатита. Наиболее часто при описторхозе развиваются явления ангиохопита, холецистита, дискинезии желчных путей, хронического гепатита и панкреатита, реже – симптомы гастродуоденита, энтероколита. В отдельных случаях возникает картина холангитического цирроза печени. Описторхоз может протекать бессимптомно. При этом в организме человека паразит живет 20-40 лет. Хозяином для *Opisthorchus felineus* наряду с человеком могут быть и животные: кошки, собаки и др.

Празиквантель в лечении больных описторхозом является препаратом выбора ввиду его высокой активности по отношению к незрелым стадиям гельминта. Празиквантелл назначают в дозе 0,06-0,07 на 1 кг массы тела в 3 приема в течение дня после еды с промежутком 4-6 ч. Курс лечения 1 день. Диеты, назначения слабительного не требуется. В день приема возможны головные боли, головокружение, чувство опьянения. При лечении описторхоза в острой стадии болезни, особенно при интенсивной инвазии, возможны лихорадочная реакция, кожные сыпи, развитие легочного синдрома. Ввиду перечисленных причин лечение больных описторхозом необходимо проводить в стационаре.

Празиквантель хорошо всасывается при энтеральном введении. Быстро метаболизируется в печени. Метаболиты выделяются в основном почками. Препарат переносится хорошо. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и выражаются в виде диспепсических явлений, головной боли, головокружении и др. Препарат противопоказан при беременности. При лечении кормящей матери ее ребенка на 72 ч от начала лечения переводят на искусственное вскармливание. Контроль эффективности лечения проводят через 3 и 6 месяцев.

Для лечения описторхоза может быть использован **хлоксил** (1,4-Бис-(трихлорметил-бензол, или гексахлор-пара-ксилл). Препарат обладает умеренной противоописторхозной эффективностью (62,2%). Он малоэффективен при острой форме описторхоза, а его противогельминтное действие резко снижается (на 50 % и более) при сопутствующих заболеваниях желудка, которые обычно сопровождают развитие описторхоза. Наряду с терапией описторхоза, хлоксил показан для лечения таких гельминтозов печени, как *фасциолез* и *клонорхоз*.

Механизм действия: нарушение функции нервной системы паразитов → кратковременное возбуждение, сменяющееся параличом гельминта → гибель паразита.

За 1-2 дня до лечения и в период назначения хлосила ограничивают прием жиров и исключают алкогольные напитки. Цикл лечения хлосилом продолжается 2 дня. При этом больной принимает по 2,0 препарата через каждые 10 мин. За курс лечения человека получает 10,0-20,0 хлосила. Для массового применения препарата в очагах описторхоза рекомендуется 3-дневная схема лечения. В этом случае суточную дозу больной принимает в 2 - 3 приема с интервалом 2 ч. Имеются данные о применении хлосила по 5-дневной схеме: та же курсовая доза назначается в течение 5 дней. При необходимости курс лечения хлосилом повторяют с интервалом не менее 4-6 мес. Слабительное после приема хлосила не назначают.

При применении хлосила возможны увеличение размеров печени, боль в области печени, протеинурия, изменения сердечного ритма, боли в области сердца, повышенная эозинофилия. Могут возникнуть аллергические явления, обусловленные, вероятно, гибелью и распадом описторхисов. Противопоказан препарат при заболеваниях печени (не связанные с гельминтозами), поражениях миокарда, беременности. Недостаточно высокая эффективность хлосила и частые побочные явления ограничивают использование препарата для массовой химиотерапии трематодозов. В настоящее время практически не применяется.

При *шистосомозах* применяют также препарат сурьмы – **антимонил-натрия тартрат** (винносурьямонитриевая соль, натрий винносурьямонокислый, *стибнал, стибиал*). Препарат вводят внутривенно медленно. Антимонил-натрия тартрат токсичен и часто вызывает серьезные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и др.. Препарат противопоказан при заболеваниях печени, недостаточности сердца, беременности. При отравлении антимонил-натрием тартратом в качестве антагониста используют унитиол. В связи со сложностью применения и побочными явлениями широкого применения не имеет.

При лечении *шистосомозов* применяют **ниридазол** (*амбильгар*). При оральном назначении препарат может вызвать возбуждение и спутанность сознания, неприятные ощущения в животе, нарушения процесса пищеварения и головную боль. Во всех случаях терапии ниридазолом следует назначать антигистаминные препараты. Препарат не следует использовать при нарушениях функции печени.

При лечении *фасциолоза* наибольшей эффективностью обладает *эметина гидрохлорид* (см. ниже.).

В случае *парагонимоза* препаратом выбора является *битионол* (см. раздел 1.2. «Цестодозы кишечника»). Из побочных эффектов иногда наблюдается понос.

3. Внекишечные цестодозы

В отношении фармакотерапии цестодозов, имеющих внекишечную локализацию, ситуация изменилась, так как появились первые эффективные препараты. Так, при эхинококкозе положительный результат дает применение отмеченных выше имидазольных производных – *альбендазола* и *мебендазола*.

Препараты

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Мебендазол (Mebendazolum)	Внутрь 0,01 г	Таблетки по 0,1 г
Пиперазина адипинат (Piperazini adipinas)	Внутрь 1,5 – 2 г	Таблетки по 0,2 и 0,5 г
Нафтамон (Naphthammonum)	Внутрь 5 г (10 таблеток)	Таблетки, покрытые оболочкой (таблетки нафтамона «К»), по 0,5 г; таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,5 г
Фенасал (Phenasalum)	Внутрь 2 г	Таблетки по 0,25 г
Аминоакрихин (Aminoacrichinum)	Внутрь 0,3 – 0,4 г	Порошок; таблетки (драже) по 0,1 г
Дитразина цитрат (Ditrazini citras)	Внутрь 0,002 г/кг	Порошок; таблетки по 0,05 и 0,1 г

Название препарата	Средние терапевтические дозы и концентрации для взрослых; Пути введения препаратов	Формы выпуска
Празиквантель (Praziquantel)	Внутрь 0,025 – 0,04 г/кг	Таблетки по 0,6 г
Антимонила натрия тартрат (Stibii et Natrii tartars)	Внутривенно 0,001 – 0,0012 г/кг (в виде 1% раствора)	Порошок
Хлоксил (Chloxylum)	Внутрь по 0,06 г/кг	Порошок

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А

Азитромицин	425
Азлоциллин	423
Азтреонам	423
Аймалин	271
Аллохол.....	351
Альмагель.....	350
Алюминия гидроксид.....	350
Амикацина сульфат.....	424
Амантадин	109
Амиксин	501
Аминоакрихин	548
Аминохинол	526
Амиодарон	271
Амитриптилин.....	140
Ампициллин.....	423
Амфепрамон.....	349
Амфетамин (фенамин)	140
Амфотерицин В	474
Антимонила-натрия тартрат	549
Арбидол.....	501
Армин.....	68
Атенолол	94
Атропина сульфат	69
Ацеклидин (глаудин).....	69
Ацикловир	501
Аценокумарол (синкумар)....	300
Ацетаминофен (парацетамол)	165
Ацетилцистеин	315
Аэрон	350

Б

Бемегрид.....	315
---------------	-----

Бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1).....	422
Бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллина новокаино- вая соль (Бициллин -5)	422
Бензилпенициллина калиевая соль	422
Бензилпенициллина натриевая соль	422
Бензилпенициллина новокаиновая соль.....	422
Бензокаин (анестезин).....	44
Беклометазона дипропионат	182
Бисакодил.....	351
Бромгексин	315
Бромкриптин	109
Буметанид	196
Бупренорфин.....	165

В

Валидол	226
Верапамил	271
Винпоцетин	226
Висмута нитрат основной	45
Висмута тикалия дицитрат (де-нол)	350

Г

Галантамина гидробромид (нивалин)	68
Галоперидол	120
Ганцикловир	501
Гексамидин	122
Гемфиброзил	246

Гентамицина сульфат	424
Гепарин	300
Гигроний	69
Гидрокортизон	182
Гидрохлортиазид	196
Глауцина гидрохлорид	315
Гонадотропин менопаузный	369
Гонадотропин хорионический	369
Гризеофульвин	474
Гуанетидин (октадин)	94
Гуанфацин	214

Д

Даназол	385
Дексаметазон	182
Диазепам	121
Диазоксид	214
Дигидроэрготоксина матансульфонат	94
Дигитоксин	263
Дигоксин	263
Диклофенак-натрий (вольтарен)	181
Дилтиазем	214
Дипиридамол	301
Дитразина цитрат	548
Дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол)	182
Домперидон (мотилиум)	350
Дроперидол	121

Ж

Железа закисного лактат	299
Железа закисного сульфат	299

З

Зафирлукаст	316
Зидовудин	501
Зопиклон	109

И

Ибупрофен	182
Идоксуридин	501
Изониазид	436
Изопреналин (изадрин)	93
Изосорбида динитрат	226
Имипрамин (имизин)	140
Индометацин	181
Ипратропия бромид (атровент)	316

К

Канамицина сульфат	424
Каптоприл	214
Карбамазепин	121
Карбенициллина динатриевая соль	423
Квасцы алюмокалиевые	45
Квинидина сульфат (хинидина сульфат)	271
Квифинадин (фенкарол)	183
Кетоконазол	474
Кетотифен	183
Кислота аминокaproновая	301
Кислота ацетилсалициловая	181, 300
Кислота кромоглициевая (кромолин-натрий)	183
Кислота налидиксовая	461
Кислота никотиновая	246
Кислота фолиевая	299

Кислота	
хлористоводородная	349
Кислота этакриновая	196
Клозапин	121
Кломифена цитрат	385
Клоназепам	121
Клонидин (клофелин)	214
Клопамид	196
Клопидогрел	300
Коамид	299
Кодеина фосфат	315
Коргликон	263
Кортикотропин	369
Ко-тримоксазол	461
Кофеин	141
Кофеин-бензоат натрия	141

Л

Лабеталол	94
Лактин	369
Ламотриджин	121
Лантозид С	263
Леводопа	109
Левомепромазин	120
Леворин	474
Левосимендан	263
Лидокаин	44, 271
Линезолид	462
Ловастатин	246
Лозартан	214
Ломефлоксацин	462
Лоперамид (имодиум)	351
Лоратадин (кларитин)	183

М

Магния оксид	350
Магния сульфат	214, 351
Маннитол	196

Мапротилин	140
Масло касторовое	351
Мебгидролин (диазолин)	183
Мебендазол	548
Медазепам	121
Мезокарб	141
Меклозин	350
Меридил	140
Метамизол-натрий (анальгин)	182
Метациклина гидрохлорид	422
Метацин	69
Метилдофа (альдомет)	214
Метилтестостерон	385
Метоклопрамид	350
Мегопролол	94
Метронидазол	526
Мидантан	500
Мизопростол	350
Миноксидил	214
Миртазапин	140
Моклобемид	140
Моксонидин	214
Молграмостим	299
Мономицин	526
Морацизин	271
Морфина гидрохлорид	165

Н

Налоксона гидрохлорид	165
Нандролон деканоат	386
Настой листьев сенны	351
Настой травы горичвета	263
Настой травы термопсиса	315
Настойка валерианы	108
Настойка женьшеня	141
Настойка полыни	349
Настойка пустырника	108

Натрия бромид	108
Натрия вальпроат	121
Натрия гидрокарбонат	350
Натрия нитропруссид	214
Натрия нуклеинат	299
Натрия парааминосалицилат (ПАСК)	436
Натрия сульфат	351
Нафазолин (нафтизин)	93
Нафтамон	548
Неомицина сульфат	424
Неостигмина метилсульфат (прозерин)	68
Ниаламид	140
Никетамид (кордиамин)	315
Нимесулид (найз)	182
Нимодипин	227
Нистатин	474
Нитразепам	108
Нитроглицерин	226
Нитроксолин (5-НОК)	461
Нитрофурантоин	462
Нифедипин	214
Ницерголин	227
Нозепам	121
Норфлоксацин	461
Норэпинефрин (норадреналина гидротартрат)	93

О

Оксафенамид	351
Оксациллина натриевая соль	423
Окситоцин	369
Оксалин	501
Октреотид	368
Олеандомицина сульфат	425
Омепразол	349
Ондансетрон	350

Отвар коры дуба	45
Офлоксацин	461

П

Пантокрин	141
Папаверина гидрохлорид	351
Пармидин	246
Пароксетин	140
Пентазоцин	165
Пентамин	69
Пентоксил	299
Пепсин	349
Пиперазина адипинат	548
Пирацетам	141
Пилокарпина гидрохлорид	68
Пипофезин	140
Пиразидол	140
Пиразинамид	436
Пирензепин	349
Пиритинол	143
Питуитрин	369
Платифиллина гидротартрат	69
Полимиксина М сульфат	424
Празиквантель	549
Празозин	94
Преднизолон	182
Преноксидиазин (либексин)	315
Примахин	526
Прогестерон	385
Прокаин (новокаин)	44
Прокаинамид	271
Прометазина гидрохлорид (пипольфен)	183
Пропранолол (анаприлин)	94
Протионамид	436

Р

Ранитидин	349
Ремантадин	500
Резерпин	94
Рибавирин	501
Рисперидон	121
Рифампицин	424
Рокситромицин	425

С

Салазосульфapiидин	461
Сальбутамол	93
Свинца ацетат	45
Селегилин	109
Симвастагин	246
Синаflan	182
Скополамина гидробромид (гиосцина гидробромид)	69
Сок желудочный натуральный	348
Слизь крахмала	45
Солюсурьмин	526
Соматотропин	369
Спинолактон (верошпирон)	196
Стрептокиназа	300
Стрептомицина сульфат	424
Суксаметоний (дитилин)	70
Сукралфат	349
Сульфадиметоксин	460
Сульфадимидин	460
Сульфакarbамид	460
Сульфаметоксипиразин	460
Сульфapiридазин	460
Сульфатиазол	460
Сульфaцетамид	460
Сульфазтидол	460
Сустак-мие	226

Сустак-форте	226
--------------------	-----

Т

Таблетки корня ревеня	351
Талинолол (корданум)	94
Танин	44
Тербинафин	474
Тестостерона пропионат	385
Тетракаин (дикаин)	44
Тетрациклин	425
Тиамазол (мерказолил)	369
Тианептин	140
Тиклопидин	300
Тиоацетазон	436
Тиротропин	368
L-тироксин	369
Тиэтилперазин (торекан)	350
Триамтерен	196
Триамцинолон	182
Тригексифенидил (циклодол)	109
Трийодтиронина гидрохлорид	369
Тримекаин	44
Тримепиредин (промедол)	165
Триметин	122
Тринитролонг	226
Трипсин кристаллический	315
Трифлуоперазин	120
Трихомонацид	526
Тромбин	300
Тропафен (троподифен)	94
Тропикамид	69
Тубокураина хлорид	70

У

Уабаин	263
--------------	-----

Ф

Феназепам	121
Фенасал	548
Фенибут	141
Фенилэфрина гидрохлорид (мезатон)	93
Фенитоин (дифенин).....	121, 271
Фенобарбитал	108
Феноксиметилпенициллин.....	423
Феногерол	315
Фентанил	165
Фентоламина гидрохлорид.....	93
Ферковен	299
Физостигмина салицилат (эзерин)	68
Филграстим	299
Финастерид	386
Флоримицина сульфат	436
Флувастатин	246
Флуконазол	474
Флуметазона пивалат	182
Флунитразепам	108
Флуоксетин	140
Флуфеназин	120
Фталилсульфатиазол (фталазол)	461
Фуразидин	462
Фуразолидон	462
Фуросемид	196

Х

Хингамин	525
Хинина гидрохлорид	525
Хиниофон	526
Хлоксил	549
Хлорамфеникол	425
Хлоридин	525
Хлоропирамин	183

Хлорпромазина

гидрохлорид	120
Хлорпротиксен	120
Хлорталидон.....	196
Холензим	351
Холестирамин	246
Холосас	351

Ц

Цефаклор	423
Цефалексин	423
Цефалотина натриевая соль	423
Цфокситим	423
Цефотаксим	423
Циклопентиазид	196
Циклосерин	436
Цианокобаламин	299
Циметидин	349
Циннаризин	226
Ципрофлоксацин	461
Цититон	69

Э

Экстракт красавки сухой	69
Экстракт крушины жидкий.....	351
Экстракт элеутерококка жидкий.....	141
Эметина гидрохлорид	526
Эналаприл	214
Эноксапарин	300
Эпинефрин (адреналина гидрохлорид)	93
Эпоэтин альфа	299
Эринит	226
Эритромицин	425
Эстрадиола дипропионат	385

Эстрон	385	Этимизол	315
Этамбутол	436	Этионамид	436
Этаминал-натрий	108	Этосуксимид	121
Этацизин	271	Эфедрина гидрохлорид	93
Этилбискумацетат (неодикумарин)	300		

Брюханов Валерий Михайлович
Зверев Яков Федорович
Лампатов Вячеслав Витальевич
Жариков Александр Юрьевич
Талалаева Ольга Сергеевна

ЛЕКЦИИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Для высшего медицинского
и фармацевтического образования

Подписано в печать 17.11.2013
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 32,55.
Заказ № 274. Тираж 600 экз.

Издательство «Спектр»
г. Барнаул, ул. Короленко, 75, тел.: (385-2) 22-97-56

Отпечатано в типографии «Параграф»
г. Барнаул, ул. Ползунова, 34-а
тел.: (385-2) 63-73-39