

ФАРМАКОЛОГИЯ

Р.Н. Аляутдин, Н.Г. Преферанский, Н.Г. Преферанская

ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией профессора Р.Н. Аляутдина

УЧЕБНИК ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Аннотация

Учебник содержит фундаментальные и современные материалы по фармакологии для фармацевтических училищ и колледжей. В учебнике рассмотрены общие принципы и закономерности фармакологии, особенности действия лекарственных веществ и препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам. Особое внимание уделено лекарственным средствам, отпускаемым без рецепта врача. В соответствии с современными требованиями к стандартизации фармацевтической информации в учебнике первыми даны международные непатентованные наименования лекарственных веществ, а в скобках приведены примеры основных синонимов (торговые названия препарата).

Предназначен студентам учреждений среднего профессионального образования, обучающимся по специальности 33.02.01 (060108.51) "Фармация" по дисциплине "Фармакология".

Библиография

Фармакология [Электронный ресурс] / Аляутдин Р.Н., Преферанский Н.Г., Преферанская Н.Г. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

Содержание

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ.....	6
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА.....	21

РАЗДЕЛ II. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВА 3. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.....	39
ГЛАВА 4. ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	51
ГЛАВА 5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ.....	66

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ III. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ГЛАВА 6. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ.....	75
ГЛАВА 7. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ ЭФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ.....	85

РАЗДЕЛ IV. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ГЛАВА 8. СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ).....	114
ГЛАВА 9. СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ.....	119
ГЛАВА 10. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА.....	123
ГЛАВА 11. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ (ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ) СРЕДСТВА.....	128
ГЛАВА 12. ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	132
ГЛАВА 13. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ (БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ) СРЕДСТВА.....	136
ГЛАВА 14. ПСИХОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА.....	154
ГЛАВА 15. АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	174

РАЗДЕЛ V. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И ИХ СИСТЕМ

ГЛАВА 16. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	177
ГЛАВА 17. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	183
ГЛАВА 18. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ.....	226
ГЛАВА 19. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК.....	254
ГЛАВА 20. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ (МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА).....	263
ГЛАВА 21. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.....	267
ГЛАВА 22. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....	295

РАЗДЕЛ VI. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ГЛАВА 23. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА.....	315
ГЛАВА 24. ВИТАМИНЫ.....	344
ГЛАВА 25. АНТИОКСИДАНТЫ.....	358
ГЛАВА 26. БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ.....	360

РАЗДЕЛ VII. СРЕДСТВА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ АНТИИНФЕКЦИОННОЕ (ПРОТИВОМИКРОБНОЕ) ДЕЙСТВИЕ

ГЛАВА 27. АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА.....	363
ГЛАВА 28. ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	372
ГЛАВА 29. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА.....	402
ГЛАВА 30. ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА.....	405
ГЛАВА 31. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА.....	410
ГЛАВА 32. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.....	414
ГЛАВА 32. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.....	416
ГЛАВА 33. АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ (ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ) СРЕДСТВА.....	420

РАЗДЕЛ VIII. ДРУГИЕ ГРУППЫ СРЕДСТВ

ГЛАВА 34. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА.....	423
ГЛАВА 35. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	428
ГЛАВА 36. СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ. ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА.....	430
ГЛАВА 37. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ.....	434
ГЛАВА 38. ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.....	437

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебнике изложены основы фармакологии, позволяющие специалистам фармацевтических предприятий на научной основе правильно применять и рационально продвигать лекарственные средства на фармацевтическом рынке.

Лекарственные средства (ЛС) при бесконтрольном и нерациональном применении могут вызывать нежелательные отрицательные, а порой и очень тяжелые нарушения жизнедеятельности организма человека. Именно поэтому фармакология, находя эффективные и безопасные ЛС, одновременно формирует рекомендации по их рациональному применению. Для оптимальной ориентации в быстрорастущем арсенале современных ЛС необходимы специалисты со всесторонними научными знаниями в области фармакологии: фармацевты, которые с врачами и провизорами должны профессионально консультировать заинтересованных специалистов и население о рациональном выборе и использовании ЛС.

Учебник составлен в соответствии с программой по фармакологии по специальности «фармация», утвержденной Департаментом медицинских образовательных учреждений и кадровой политики Министерства здравоохранения РФ, допущен Министерством образования и наук РФ для учащихся фармацевтических училищ и колледжей, обучающихся по специальности 060108 «фармация» по дисциплине «фармакология».

В учебнике приведены современные сведения о классификации, механизмах действия и фармакологических эффектах, путях введения, механизмах всасывания, распределения, биотрансформации и выведения ЛС из организма. Для основных препаратов указаны побочные действия, показания и противопоказания к назначению. Большое внимание уделено сравнительной характеристике средств в каждой фармакологической группе и ЛС, отпускаемым без рецепта врача, а также фармакологическому взаимодействию при их одновременном применении. В учебнике представлены отдельные сведения по общей и частной патологической физиологии, биологической химии, медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии, необходимые для понимания существенных фармакологических процессов. Все замечания по содержанию и оформлению учебника будут приняты авторами с благодарностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АДФ - аденозиндифосфат

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

АТХ - анатомо-терапевтическо-химическая классификационная система

АХЭ - ацетилхолинэстераза

БАВ - биологически активное вещество

БАД - биологически активная добавка

ВГД - внутриглазное давление

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГАМК - γ-аминомасляная кислота
ГК - глюкокортикоиды
ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГМГ-КоА - 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим-А
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА - диоксифенилаланин
ЕД - единица действия
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
ИФН - интерферон
КСФ - колониестимулирующий фактор
ЛВ - лекарственное вещество
ЛП - липопротеины
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
ЛППП - липопротеины промежуточной плотности
ЛС - лекарственное средство
МАО - моноаминоксидаза
МНН - международное непатентованное наименование
МО - минутный объем
МОАГ - Международная организация по артериальной гипертензии
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
ОПС - общее периферическое сопротивление
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРВИ - острая респираторно-вирусная инфекция
РНК - рибонуклеиновая кислота
САД - систолическое артериальное давление
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
 $T_{1/2}$ - период полувыведения
ФНО - фактор некроза опухоли
ХЭ - холинэстераза
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
ЦНС - центральная нервная система
ЦОГ - циклооксигеназа
ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота
F - биодоступность при приеме внутрь (%)
IP₃ - инозитол-1, 4, 5-трифосфат
NO - эндотелиальный релаксирующий фактор
P_g - простагландин
P_{gI}₂ - простаглицлин
P_{gA}₂ – тромбоксан

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ I

ОБЩИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВА 1

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ

Общая фармакология изучает классификацию лекарственных средств, виды фармакотерапии, правила выписывания в рецептах ЛС, пути введения ЛС в организм, общие закономерности фармакодинамики и фармако-кинетики лекарственных веществ, критерии эффективности и безопасности дозирования лекарств, а также правила взаимодействия ЛС друг с другом и другими биологически активными компонентами.

1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология - наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом человека, изучающая условия, процессы и последствия воздействия лекарственных веществ и иных биологически активных соединений на живые организмы. Фармакология происходит от двух греческих слов *pharmakon* - лекарство, яд и *logos* - учение. Фармакология изучает особенности управления живыми организмами, органами и тканями с помощью биологически активных соединений и занимает особое положение среди наук о живой природе. Являясь областью активного информационного обмена между естественно-научной основой медицины (при изучении биологии, химии, физиологии, латинского языка) и специальными медицинскими клиническими дисциплинами, фармакология позволяет объединить и использовать достижения наук для взаимного обогащения их новыми знаниями и дополнениями.

Главные задачи фармакологии: изучение механизмов и эффектов действия лекарственных веществ, исследование особенностей поступления их в организм, способов распределения в органах и тканях, реакций метаболизма и путей выведения, создание новых высокоэффективных лекарств для профилактики и лечения заболеваний, что может способствовать увеличению продолжительности жизни и положительному изменению периода трудоспособной активности людей.

Важная задача фармакологии - изыскание новых лекарств для предупреждения и лечения заболеваний.

Современные лекарственные средства позволяют управлять в нужном направлении нервно-психической деятельностью, кровообращением, дыханием, обменом веществ, пищеварением и другими функциями организма.

Фармакология, используя достижения биологии, микробиологии, физиологии, химии, медицины, фармации и других наук, помогла решить проблемы лечения большинства тяжелых инфекционных заболеваний, уносивших жизни миллионов людей. В настоящее время стало возможным лечение ранее считавшихся неизлечимыми некоторых психических заболеваний, сахарного диабета, инфаркта миокарда, отдельных злокачественных новообразований и ряда других заболеваний. Невозможно представить лечение любого заболевания без применения ЛС.

Фармакология как учебная дисциплина состоит из двух разделов: общей и частной фармакологии.

Общая фармакология изучает фундаментальные закономерности развития действия ЛС на организм. Раздел фармакологии, в свою очередь, состоит из фармакодинамики и фармакокинетики.

Фармакодинамика изучает локализацию (места и точки приложения) и механизмы действия, виды и эффекты действия ЛС; описывает зависимости действия ЛС от различных факторов, например химического строения, лекарственной формы, пути введения, дозы используемого вещества, а также от возраста, пола, массы тела, состояния больного.

Фармакокинетика изучает процессы всасывания при различных путях введения, транспорта, распределения в органах и тканях, превращения в организме (биотрансформация или метаболизм) и выделения из организма лекарственных веществ (ЛВ).

Частная фармакология изучает фармакодинамику и фармако-кинетику конкретных лекарств, их показания и противопоказания к применению, особенности дозирования и отпуска из аптек. В системе фармацевтического образования фармакология занимает особое место, являясь связующим звеном между медико-биологическими (анатомия, физиология, биохимия, биология и др.) и специальными (организация и экономика фармации, технология ЛС фармацевтическая химия, фармакогнозия) дисциплинами, между фармацией и медициной. Используя знания медико-биологических дисциплин, фармакология как одна из основных наук о ЛС, позволяет составить наиболее полное понятийное представление о ЛС, обосновать создание его рациональной лекарственной формы, определить зависимость между химическим строением и действием ЛВ на организм.

Новый лекарственный препарат до появления в аптеках проходит сложный и длительный процесс создания. После проведения экспериментального этапа разработки, связанного с поиском биологически активного соединения, создания адекватной устойчивой лекарственной формы, подбора оптимальных схем дозирования, проводят опытную наработку препарата и его биофармацевтические испытания. Отрабатывают производственные регламенты и создают Фармакопейную статью, препарат тщательно проверяют, стандартизируют и контролируют в Фармакопейном комитете Минздравсоцразвития РФ. Проводят широкие фармакологические исследования и клинические испытания, организуемые в Фармакологическом комитете Минздравсоцразвития РФ, в результате которых решают вопрос о возможности использования его в медицинской практике. И только после получения от комитетов положительных заключений осуществляют его официальную регистрацию в Министерстве здравоохранения РФ. К моменту выведения нового препарата на фармацевтический рынок необходимо тщательно ознакомиться со стандартизированной официальной информацией о нем и, основываясь на сумме фармакологических знаний, умело использовать в своей профессиональной деятельности новые данные для проведения консультативной работы по сравнительному анализу при рациональном выборе ЛС.

1.2. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

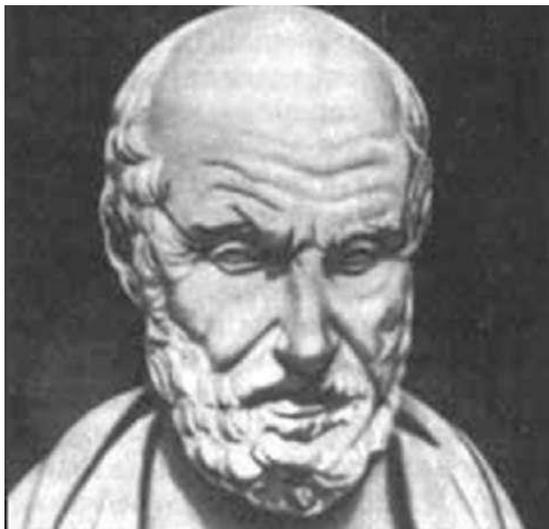
Представления о действии и применении ЛС существовали у людей еще в доисторические времена, о чем свидетельствуют древнейшие памятники человеческой культуры.

В древней Месопотамии знали о лекарственном значении ряда веществ растительного, минерального и даже животного происхождения и о зависимости лечебного действия от лекарственной формы (микстуры, отвары, пасты, ванны, клизмы и др.).

Один из древнейших папирусов, сохранившихся в Египте, - «Сборник рецептов при разных заболеваниях животных и человека». В сборнике упоминаются касторовое масло*, белена и другие ЛС.

Период греческой культуры связан с дальнейшим развитием медицины и лекарствоведения. «Отец медицины», гениальный врач того времени Гиппократ (460-377 гг. до н.э.), считал болезнь

сочетанием гуморально-патологических расстройств организма. В зависимости от расстройств Гиппократ рекомендовал медикаментозное лечение из простых веществ (дыни, лука, жира гуся и барана). Со времен Гиппократа известны рвотные, мочегонные, слабительные и потогонные ЛС.



Гиппократ (460-377 гг. до н.э.)

В римский период учение Гиппократа наиболее полно развил Клавдий Гален (131- 201). Гален ввел понятие о действующих и балластных веществах. Считал, что ЛВ даны не в готовом виде, а их следует выделить - извлечь. Гален готовил сложные лекарства. Со времен Галена известны сведения о 450 различных ЛВ растительного и животного происхождения. Для получения извлечений. Гален применял приемы толчения, изрезания, отваривания, настаивания. Он описал производство порошков, пилуль, мазей, горчичников. Препараты, которые изготавливают с помощью механических операций, называют галеновыми (название дано в XVI в.).



Клавдий Гален (131-201)

Плодотворное влияние восточной культуры на развитие лекарствоведения ярко выражено в трудах Авиценны (Абу Али Ибн-Сина, 980- 1037), таджика по происхождению. Он написал «Канон

медицинской науки» в пяти томах. Считал, что медицинская наука призвана сохранять здоровье человека и лечить больного. В книге освещены вопросы анатомии, физиологии, гигиены, терапии, лекарствоведения. Лекарствоведению посвящены целиком второй и пятый тома. Авиценна описал свыше 2000 ЛС. В его труде есть сведения о наркотическом, болеутоляющем действии белладонны и опия; указано, что туберкулез является заразной болезнью, а также описана фармакологическая несовместимость некоторых веществ. Труд Авиценны являлся основополагающим более пяти веков. До сих пор применяют препараты белладонны, ревеня, сенны, спорыньи, камфару и многие другие.

Один из наиболее крупных представителей врачебной химии - Парацельс (Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейн, 1493-1541 гг.). Парацельс положил начало глубокому анализу состава ЛВ, изучил химический состав организма и испытал лечебное действие многих химических веществ. Он стремился выделить действующие начала из растительных лекарственных препаратов. Парацельс впервые в медицинской практике стал широко использовать вещества неорганической природы, ввел в медицину многие ЛВ неорганического происхождения: соединения железа, ртути, свинца, меди, мышьяка, серы, сурьмы. Препараты указанных элементов назначал больным в больших дозах, и часто одновременно с лечебным эффектом они проявляли токсическое действие: вызывали рвоту, понос, слюнотечение и т.д. Тогда и возникла его знаменитая фраза: «Все есть яд и ничего не лишено ядовитости, и только доза делает вещество безвредным».



Ибн Сина Авиценна (980-1037)



Парацельс (1493-1541)

Основы современной фармакологии были заложены лишь в конце XVIII-начале XIX века. Для развития фармакологии решающее значение имели успехи химии и физиологии. В начале XIX в. были выделены некоторые важнейшие растительные алкалоиды: морфин (1806 г.), хинин (1820 г.), стрихнин (1809 г.). В России первое руководство по лекарствоведению было издано в 1783 г. и называлось «Врачебное вещество-вословие или описание целительных растений, во врачевстве употребляемых». Автором труда был профессор Казанского университета Н.М. Максимович-Амбодик (1744-1812).

К первой половине XIX в. относят внедрение в медицину некоторых синтетических химических веществ, в частности эфира (1846 г.) и хлороформа (1847 г.), в качестве средств для наркоза. Экспериментальная физиология открыла фармакологии путь изучения действия ЛВ на организм. Большую роль в развитии экспериментальной фармакологии сыграли фармаколог А.П. Нелюбин, французский физиолог Ф. Мажанди и его знаменитый ученик Клод Бернар. В Киеве данное направление развивал В.И. Дыбковский (1830-1870).

Александр Петрович Нелюбин (1785-1858) начал свою деятельность в 13 лет аптекарским учеником, а в 1805 г. получил звание провизора. После окончания Медико-хирургической академии в Петербурге в 1812 г. он начал преподавательскую деятельность, а в 1815 г. был назначен ординарным профессором фармации. А.П. Нелюбин описал историю и произвел полный физико-химический анализ минеральных вод Пятигорска, Железноводска, Ессентуков, Кисловодска. Он изложил показания и противопоказания к применению вод, представил сравнительные таблицы, характеризующие состав отечественных и зарубежных источников, привел список растений, встречающихся в местностях, где расположены эти источники. А.П. Нелюбин проводил экспериментальные работы по фармакологии: систематические исследования на различных видах животных. Им написано более 50 работ, из которых наиболее важная «Фармакография или фармакодинамическое и химико-фармацевтическое изложение в приготовлении и употреблении новейших лекарств с приложением господствующих ныне систем врачебной науки».



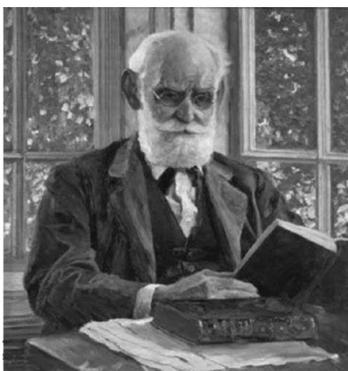
Александр Петрович Нелюбин (1785-1858)

Во второй половине XIX в. фармакология как экспериментальная наука получила дальнейшее развитие. К этому времени в наиболее развитых странах Западной Европы промышленное производство ЛС достигло широкого масштаба. Химики и фармакологи начали интенсивную работу по синтезу и изучению новых препаратов, и фармакология обогатилась новыми классами ЛС: снотворными, жаропонижающими, дезинфицирующими средствами, препаратами для местной анестезии. Направленному синтезу новых ЛС способствовало раскрытие химической

структуры естественных алкалоидов. Так, при синтезе средств для местной анестезии в качестве образца был использован кокаин.

Развитие отечественной фармакологии в этот период проявилось в деятельности кафедр фармакологии, которые возглавляли видные ученые. В 1847 г. профессор Рудольф Бухгейм создал при кафедре фармакологии Дерптского (ныне Тартуского) университета лабораторию экспериментальной фармакологии. В 1864 г. кафедру фармакологии Московского университета возглавил А.А. Соколовский - автор капитального руководства по фармакологии, основанного на химико-физиологических началах (1871 г.). Кафедру фармакологии Петербургской медико-хирургической академии в 1868 г. возглавил О.В. Забелин - автор ряда работ по фармакологии, выполненных путем эксперимента на животных и наблюдений на людях. Профессору судебной медицины той же академии Е.В. Пеликану фармакология обязана открытием избирательного действия строфантина К на сердце и действия вератри-на на скелетные мышцы (1854 г.). Доцент Медико-хирургической академии В.К. Анреп детально описал местноанестезирующее действие кокаина (1879 г.). Таким образом, русские фармакологи во второй половине XIX века внесли большой вклад в развитие мировой фармакологии.

Экспериментальная фармакология была поднята Иваном Петровичем Павловым на новую ступень. В начале своей научной деятельности И.П. Павлов несколько лет возглавлял экспериментальную лабораторию при клинике С.П. Боткина, где выполнил ряд замечательных работ по фармакологии. Возглавляя кафедру фармакологии Военно-медицинской академии, И.П. Павлов опубликовал в 1891-1895 гг. статьи и доклады, посвященные проблемам фармакологии. Вклад И.П. Павлова в развитие фармакологии нашел полное отражение в его работах по фармакологии условных рефлексов, давших начало фармакологии высшей нервной деятельности - новой дисциплине, которую в настоящее время называют психофармакологией.



Иван Петрович Павлов (1849-1936)



Николай Павлович Кравков (1865- 1942), основоположник отечественной фармакологии

После И.П. Павлова кафедру фармакологии Военно-медицинской академии возглавил Николай Павлович Кравков (1865- 1924), основоположник отечественной фармакологии. Н.П. Кравков, выполнив со своими учениками большое число экспериментальных работ, внес в фармакологию новые прогрессивные принципы, опирающиеся на материалистическое учение. Им написан учебник по фармакологии, выдержавший 14 изданий. Центральными работами его научных поисков были изучение механизма физиологического действия лечебного вещества и соотношение этого действия с этиологией и симптоматикой патологических состояний. Он является основателем ряда разделов фармакологии, в частности сравнительной эволюционной фармакологии патологических процессов и основоположником отечественной токсикологии. В лаборатории, возглавляемой Н.П. Кравковым, изучали действие наркоза и снотворных средств, были разработаны внутривенный, базисный и комбинированный наркоз. Н.П. Кравков основал отечественную школу фармакологов, его учениками были видные фармакологи С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.П. Николаев и др.



Василий Васильевич Закусов (1903-1986)

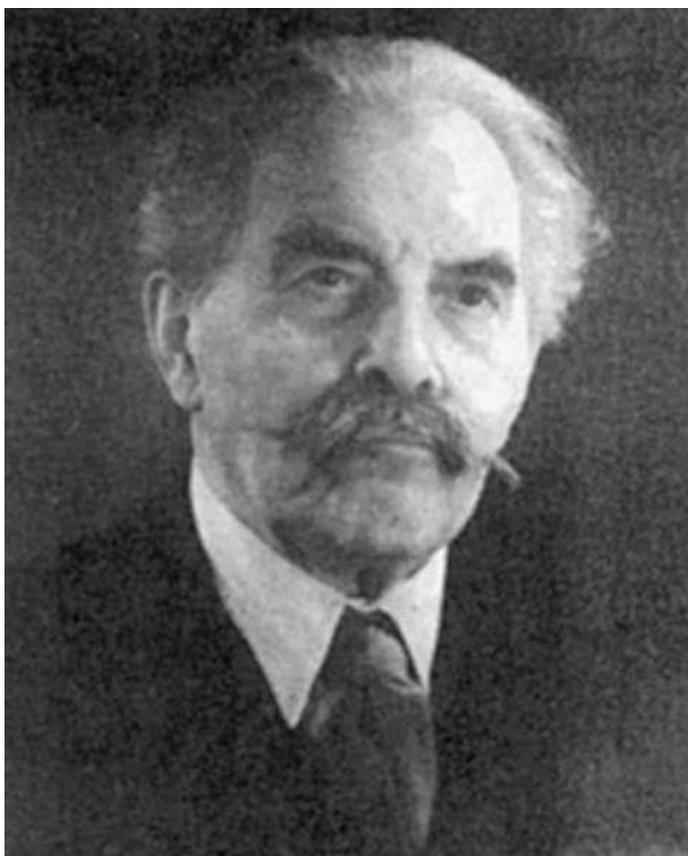
Классические исследования австрийского фармаколога О. Леви (1921 г.) стали основой учения о медиаторах и позволили создать новые фармакологические средства, действующие в области синапсов.

Важную роль в развитии советской фармакологии сыграл ученик Н.П. Кравкова выдающийся отечественный фармаколог Василий Васильевич Закусов (1903-1986). На протяжении многих лет он работал на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведовал кафедрами фармакологии в I и III Ленинградских медицинских институтах, Военно-медицинской академии в Куйбышеве, в I Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова. В течение 25 лет был директором созданного им Института фармакологии АМН СССР. Основные его работы посвящены исследованию влияния фармакологических средств на синаптическую передачу возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС) и фармакологии коронарного кровообращения. В.В. Закусовым и его сотрудниками был предложен ряд новых психотропных препаратов, анестетиков, миорелаксантов, ганглиоблокаторов, антиангинальных и антиаритмических средств. Он является автором ряда монографий и учебника по фармакологии. В.В. Закусов был одним из инициаторов и первым председателем Всесоюзного научного общества фармакологов и Международного союза фармакологов. Многие годы академик РАМН В.В. Закусов был представителем СССР в комиссии по наркотикам при ООН и экспертом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Дальнейшие исследования влияния фармакологических средств на синаптическую передачу возбуждения были продолжены учеником В.В. Закусова Дмитрием Александровичем Харкевичем. Основные исследования Д.А. Харкевича посвящены различным проблемам нейрофармакологии. Особенно значительны его работы в области фармакологии вегетативных ганглиев и нервно-мышечных синапсов. Им опубликовано более 250 научных работ, в том числе 12 монографий и учебников. Д.А. Харкевич является президентом Российского научного общества фармакологов (1991 г.), главным редактором журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология» (1988 г.), членом редколлегий ряда зарубежных изданий. Заслуженный профессор Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, работает на кафедре фармакологии лечебного и медико-профилактического факультетов.

Первым председателем Московского общества фармацевтов (1922 г.) стал отечественный фармаколог Владимир Васильевич Николаев (1871-1950). При его участии вышли VI, VII, VIII издания Государственной фармакопеи, им был составлен «список ядовитых и сильнодействующих веществ» и «таблицы противоядий», а также «пособие при отравлениях». Он создал и возглавил кафедру фармакологии (1936 г.) фармацевтического факультета ММА им. И.М. Сеченова. В.В. Николаев подтвердил гипотезу профессора Ф.Г. Биддера о двухнейрон-ном строении парасимпатического нерва сердца и об особых структурах в толще миокарда - парасимпатических ганглиях.

Новые направления в фармакологии начал разрабатывать фармаколог Михаил Петрович Николаев (1893-1949), ученик и последователь основоположника отечественной фармакологии Н.П. Кравкова. Он теоретически и экспериментально обосновал совершенно новое направление на животных с вызванными у них патологическими состояниями, близкими к болезням человека, - патологическую фармакологию ЛС. В 1942 г. М.П. Николаев опубликовал оригинальный учебник фармакологии для фармацевтов.



Владимир Васильевич Николаев (1871-1950)



Михаил Петрович Николаев (1893-1949)

М.П. Николаевым было написано более 140 ценных научных работ, посвященных сердечно-сосудистой, эндокринной фармакологии и патологической физиологии. Он возглавлял в 1940-1946 гг. кафедру фармакологии фармацевтического факультета ММА им. И.М. Сеченова.

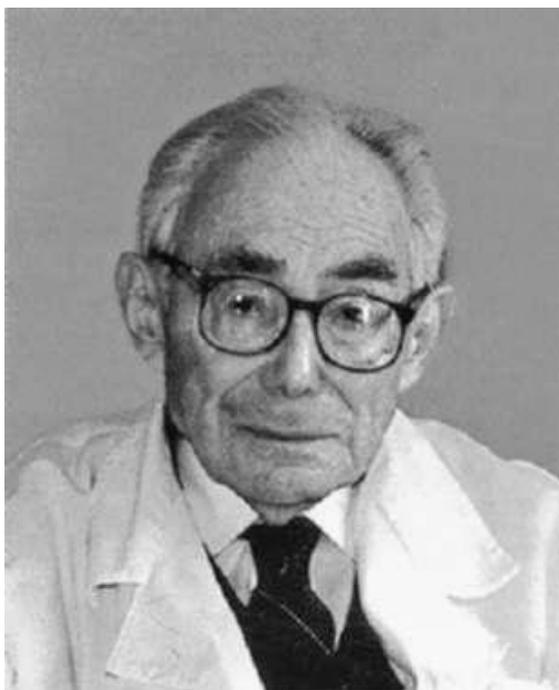
Большую роль в развитии отечественной фармакологии сыграли В.Н. Скворцов, Н.В. Вершинин, С.В. Аничков.



Александр Николаевич Кудрин (1918-1999)

Исключительно большой вклад в повышении роли фармакологии в фармации внес А.Н. Кудрин (1918- 1999). В 1948 г. он организовал в Челябинске, а в 1950 г. в Рязанском медицинском институте кафедру фармакологии, которую возглавлял до 1959 г. А.Н. Кудрин заведовал кафедрой фармакологии фармацевтического факультета ММА им. И.М. Сеченова с 1960 по 1998 г. Им установлен факт активирования механизмов охранительного торможения в ЦНС пороговыми или малыми дозами снотворных и наркотических средств, а в 1950-е годы обоснована теория составления эффективных комбинаций ЛС. Более 50 лет А.Н. Кудрин

занимался разработкой наследия своих учителей (В.В. Николаева, А.Д. Туровой, М.П. Николаева) по научному внедрению растений в медицину и биологической оценке ЛС. Теоретическая и экспериментальная деятельность А.Н. Кудрина была посвящена важнейшей проблеме - созданию ЛС для предупреждения дезорганизации и смерти живых систем. Он развивал новое научное направление - фарма-ковалеологию, создавал средства, укрепляющие здоровье, повышающие качество и продолжительность жизни. А.Н. Кудрин обосновал необходимость введения в обучение провизоров двух новых курсов: общей патологии и основ фармакотерапии, а для медицинских вузов - введение курса клинической фармакологии. Им написаны два учебника по фармакологии для провизоров, заложившие основу созданной им школы современной фармацевтической фармакологии.



Михаил Давидович Машковский (1908-2002)

Михаил Давыдович Машковский (1908-2002) - выдающийся отечественный фармаколог в области создания лекарственных средств. Благодаря исследованиям сотрудников лаборатории фармакологии ВНИХФИ, возглавляемой профессором М.Д. Машковским, в нашей стране появилось более 40 новых препаратов: первые антигистаминные препараты прометазин и хифенадин (фенкарол*), нейрорептик хлорпрома-зин, многие антидепрессанты, психостимулятор мезокарб, ганглиоблокатор димеколония иодид, холиномиметик ацеклидин, местный анестетик лидокаин и антиаритмик нибентан*. Были получены дифенгидрамин (димедрол*), пирацетам, гамма-аминомасляная кислота (амин-лон*), ибупрофен, клонидин, тримеперидин (промедол*), пир-линдол, без которых трудно представить современную фармакотерапию. В конце 1941 г. в издательстве «Медгиз» была выпущена книга «Новые лекарственные препараты» (справочник для врачей), явившаяся прообразом известной книги М.Д. Машковского «Лекарственные средства». Первое издание книги «Лекарственные средства» вышло в 1954 г., последнее 16-е издание поступило в издательство (2010 г.). М.Д. Машковский был председателем Фармакопейного комитета МЗ СССР, работал заместителем председателя Фармакологического комитета. Он создал систему регистрации ЛС в СССР, исследовал побочные действия ЛС, изучал проблемы фармакокинетики, связи химического строения вещества с его биологической активностью.

В 1950-1960-е годы фармакология достигла значительных успехов. В этот период в психиатрическую и неврологическую практику были внедрены нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, резерпин), транквилизаторы (мепробамат^а, диазепам). В XX в. фармакология достигает наибольших успехов. Широкое развитие получает научная фармакотерапия. Появился новый раздел фармакологии - химиотерапия, начало которой было положено Эрлихом, получившим и применившим противоспирохетозное средство сальварсан^р. Медицина обогатилась синтетическими противомаларийными (плазموхин^р), противокочковыми (сульфаниламиды - пронтизол^р), противотуберкулезными (аминосали-циловая кислота, изониазид) и многими другими лекарственными средствами. Новую эру в фармакотерапии открыли антибактериальные препараты, первый из которых пенициллин был получен А. Флемингом и Х. Флори (1941 г.). Раскрытие химического строения некоторых антибактериальных препаратов позволило получать их синтетическим путем. Для борьбы с инфекционными заболеваниями были созданы полусинтетические пенициллины (метициллин^а, ампициллин) и цефалоспорины (цепорин^а), а для лечения злокачественных опухолей предложены высокоэффективные препараты сарколизин, меркаптопурин, хлорэтиламино-урацил (допан^{*}). В течение первой половины XX в. в арсенал ЛС вошли гормональные и антигормональные препараты: инсулин, пероральные гипогликемические, половые гормоны, антиэстрогены и антиандрогены, гормоны гипофиза, щитовидной железы, коры надпочечников и их синтетические аналоги. В настоящее время многие из них получают синтетическим путем. Для лечения воспалительных заболеваний начали применять диклофенак и индометацин. В 1960-е годы впервые были получены β-адреноблокаторы (пропранолол и др.), которые успешно используют в качестве антиаритмических, антигипертензивных и антиангинальных ЛС. В 1970-е годы получены блокаторы H₂-рецепторов циметидин и простагландины. В 1980-е годы с помощью генной инженерии получен человеческий инсулин, синтезирован зидовудин, который оказался эффективным средством при лечении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Крупнейшие достижения последних лет в области биологии, физиологии, биофизики, медицинской генетики, математики и других наук положили начало клеточной и молекулярной фармакологии, хронофармакологии, которые способствуют успеху эффективной и безопасной фармакотерапии болезней человека. Особое значение приобрело создание с помощью электронно-лучевой технологии и современных нанотехнологий нового класса лекарств - нанолекарств. Нанолекарство создано на основе особых частиц (их размеры не превышают размера молекулы ~10⁻⁹), обладает избирательным действием, а магнитные наночастицы позволяют целенаправленно доставлять лекарство в больные клетки, не повреждая при этом здоровые клетки организма. В настоящее время уже созданы и проходят испытания нановакцины, наноразмерные биоаэрозоли, сконструированы и получены на наносистемах противовирусные, тромболитические препараты. Главной целью всех новых изысканий является создание лекарства против старения, которое могло бы обезопасить человечество от тяжелейших болезней и продлить бесценную физиологическую жизнь.

1.3. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Государственный реестр лекарственных средств - систематизированный перечень наименований и основных характеристик лекарственных препаратов, лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 26.03.2001 № 88, ОСТ ГИСЛС № 91500.05.0002-2001).

Действующее вещество - индивидуальное химическое вещество или уникальная биологическая субстанция в составе лекарственного средства, с физиологическим действием которого на организм связывают лечебные свойства данного препарата. Действующих (активных) веществ в

составе одного лекарственного средства может быть несколько, в таком случае препарат называют комбинированным.

Дженерик (генерик, женерик) (от англ. *Generic*) - лекарственное средство, которое выпускают без лицензии компании разработчика и размещают на рынке после окончания срока действия патента или других исключительных прав. С окончанием срока действия патента или других исключительных прав законодательные ограничения на продажу лекарственного средства теряют силу.

С этого момента практически любая фирма, имеющая возможность освоить технологию производства лекарственного средства (при условии соблюдения патентной чистоты способа производства), получает возможность выхода на рынок. К достоинствам дже-нериков можно отнести низкую стоимость (за счет конкуренции и отсутствия затрат на разработку, клинические испытания и т.д.), а также большой опыт практического применения лекарственного средства. Патентная защита инновационного лекарственного средства действует 18-25 лет, в зависимости от патентного законодательства конкретной страны. В 2006 г. началось движение за выпуск дженериков самими фирмами-разработчиками брендов с тем, чтобы не упускать выгоду, заметно перетекающую к фирмам-ресинтезаторам препаратов в Индии, Китае и др.

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, полученные методами синтеза или с применением биологических технологий из крови, плазмы крови, а также из органов, тканей человека или животного, растений и минералов. Термин «лекарственное средство» введен для обозначения отдельного лекарственного вещества или суммы веществ, полученных из лекарственного сырья. К ним относят лекарственное сырье растительного, животного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления лекарственных средств (фармацевтические субстанции) (в редакции Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ). Лекарственный препарат - дозированные лекарственные средства в определенной лекарственной форме (приказ МЗ РФ от 01.11.2001 № 388, ОСТ 91500.05.001-00).

Лекарственная форма - придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигают необходимого лечебного эффекта (приказ МЗ РФ от 01.11.2001 № 388, ОСТ 91500.05.001-00).

Международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства - название лекарственного средства (действующего вещества), принятое ВОЗ в качестве международного непатентованного наименования действующего вещества (лекарственного средства). МНН используют в учебной и научной литературе для удобства идентификации препарата по принадлежности к определенной фармакологической группе, иногда отражает химическое строение лекарственного вещества.

Синонимы - множество торговых названий аптечных товаров (лекарственных средств), имеющих идентичный состав (набор действующих веществ). Например, МНН - ацетилсалициловая кислота, а его синонимы - торговые названия Аспирин*, Аспирин кардио*, Тромбо АСС*; МНН - диклофенак, а синонимы - Ортофен*, Вольтарен*.

Торговое название (патентованное коммерческое название, товарный знак, *Tm, brand name*) - обозначение (словесное, изобразительное, комбинированное или иное), служащее для индивидуализации товаров юридических лиц или индивидуальных предпринимателей. Законом признано исключительное право на торговое название, удостоверяемое свидетельством на товарный знак. Правообладатель товарного знака имеет право его использовать, им распоряжаться и запрещать его использование другими лицами (под «использованием»

подразумевают лишь использование в гражданском обороте и лишь в отношении соответствующих товаров и услуг, в отношении которых этот товарный знак зарегистрирован). Следует подчеркнуть, что право на товарные знаки составляет одну из разновидностей объектов сферы прав интеллектуальной собственности и относится к правам на средства индивидуализации юридических лиц, товаров, работ, услуг и предприятий. Использование товарного знака без разрешения правообладателя запрещено. За неразрешенное использование товарного знака возможна гражданско-правовая и уголовная ответственность (ст. 180 УК РФ). **Формулярный список (перечень) учреждений здравоохранения** - документ, содержащий перечень наименований лекарственных средств, рекомендуемых для применения в учреждении здравоохранения (приказ МЗ РФ от 26.03.2001 № 88, ОСТ ГИСЛС № 91500.05.0002-2001).

1.4. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В зависимости от критерия, положенного в основу классификации, а также целей использования классифицируемых объектов возможна та или иная классификация биологически активных соединений, которые в аптечной системе представлены конкретными ЛС и субстанциями. Назначение и прием ЛС в первую очередь зависят от характера заболевания, но существуют и «нефармакологические» факторы, характерные для каждой страны, которые влияют на потребление ЛС и проведение медикаментозной терапии. К таким факторам можно отнести, например, медицинские и культурные традиции, социально-экономические условия в стране, уровень санитарно-гигиенического образования пациентов, особенности структуры, организации работы и финансирования службы здравоохранения, особенности систем социального обеспечения и медицинского страхования, законодательной системы, уровень развития фармацевтической промышленности, характер деятельности фармацевтических компаний на рынке и многое другое. В скандинавских странах была создана Анатомо-терапевтическо-химическая классификационная система (АТХ) (АТС - *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления ЛС. В настоящее время систему АТС широко используют государственные учреждения и фармацевтические компании во многих странах мира. В России всем вновь регистрируемым ЛС присваивают код АТХ. Для решения задач «таможенной очистки товаров» используют специализированную классификацию товаров фармацевтического рынка, в которой все товары, в том числе и ЛС, имеют строго однозначный групповой код внешнеэкономической деятельности.

В настоящее время в отечественной практической фармации чаще всего используют следующие классификации ЛС.

- АТХ-классификация. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация рекомендована ВОЗ. Широко используют для изучения потребления ЛС. Всем действующим веществам присвоены семизначные коды пятиуровневой системы данной классификации. Первый уровень (латинская заглавная прописная буква) указывает анатомическую область применения. Второй уровень, второй и третий знаки (арабские цифры), говорят об основной терапевтической группе. Третий уровень, четвертый знак (латинская прописная буква), - терапевтическая подгруппа. Четвертый уровень, пятый знак (латинская прописная буква), - терапевтико-химическая группа. Пятый уровень, шестой и седьмой знаки (арабские цифры), присвоены действующему веществу.

Например, номер R06AE07: R - дыхательная система, 06A - антигистаминные препараты для системного применения, E - производные пиперазина, 07 - цетиризин; присвоен антигистаминному препарату цетиризин.

•**Алфавитная классификация.** ЛС расположены строго в алфавитном порядке без учета терапевтического применения. Классификацию в основном используют при издании энциклопедических справочников («Справочник Видаль», «Регистр лекарственных средств России» и др.).

•**Химическая классификация.** В основе классификации лежит химическая структура ЛВ (например, разделение на алкалоиды, гликозиды, эфиры простые и сложные, ациклические соединения, производные фенотиазина и т.п.). Принцип широко используют в органической (синтетической) и фармацевтической химии. Однако близкие по химической структуре ЛВ могут оказывать разные фармакологические эффекты.

•**Фармакологическая классификация** основана на преимущественном действии ЛС на организм. В классификации учтены вид действия ЛС и его механизм действия. Например, в класс «психотропные ЛС» входят нейролептики, транквилизаторы, успокаивающие, антидепрессанты и др. Группа антидепрессантов, в свою очередь, разделена на две подгруппы, в зависимости от механизма действия: ингибиторы моноаминоксидазы и ингибиторы нейронального захвата медиатора.

•**Фармакотерапевтическая классификация** основана на группировании ЛС для лечения отдельных болезней или групп болезней. Например, противовирусные ЛС разделены на подгруппы: противогерпетические ЛС, противогриппозные ЛС и ЛС для лечения ВИЧ-инфекции. В ряде случаев в качестве узловых фармакотерапевтических понятий используются термины Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Классификацию применяют в справочниках для врачей. Фармацевты классификацию используют для определения потребности в ЛС, организации рационального снабжения и информационной работы.

•**Смешанная классификация** наиболее распространена, включает фармакотерапевтическую, фармакологическую и химическую классификации одновременно.

1.5. ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В последние годы интенсивно развивается новое направление в медицине - медицина, основанная на доказательствах (доказательная медицина). Она использует четкий и осмысленный сбор данных, их анализ, обобщение и интерпретацию полученной информации; дает, в частности, добросовестные рекомендации для выбора лечения конкретного больного, ее принципы применимы к любой области медицины. Многоуровневая система включает государство → регион (область) → медицинскую организацию → врача → провизора.

В федеральном руководстве по использованию лекарственных средств в большинстве глав приведены сведения, полученные с помощью методов доказательной медицины. Рациональное использование ЛС подразумевает отбор и правильное применение, клиническая эффективность и безопасность которых доказаны. Используют следующие категории (уровни) доказательности.

- Категория доказательства А. Доказательства основаны на законченных и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях; использован совершенный математический аппарат, что позволяет делать рекомендации по применению в определенной популяции. Необходимо постоянно проводить исследования с вовлечением большого числа центров.
- Категория доказательства В. Доказательства получены на основе рандомизированных контролируемых исследований. Доказательства ограничены, так как в конечной части исследования недостаточное количество больных. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию.
- Категория доказательства С. Доказательства не основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях. Источник доказательства - нерандомизированные исследования.

- Категория доказательства D. Рекомендации основаны на проведенной экспертами дискуссии, в результате которой был достигнут консенсус.

Во внимание принимают не только стоимость препаратов, но и потенциальную фармакотерапевтическую эффективность. Применение дорогого лекарства, но более эффективного и безо-

пасного, может привести к уменьшению длительности терапии, отсутствию нежелательных осложнений к рациональному использованию средств. Формулярная система предполагает разработку профильных списков аптечных товаров, согласованных со стандартами лечения и программами обучения в области рационального использования лекарств.

ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Общая рецептура - раздел фармакологии о правилах выписывания в рецептах различных лекарственных форм в соответствии с приказом, опубликованным 15 мая 2007 г. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 февраля 2007 г. № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

Рецепт - письменное обращение врача в аптеку об изготовлении и отпуске больному ЛС с указанием способа его применения и условий хранения.

Приложение

к приказу Минздравсоцразвития России от 12 февраля 2007 г. № 110.

Рецептурный бланк

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации	Код учреждения по ОКУД Код учреждения по ОКПО Медицинская документация Форма № 107-1/у
Наименование (штамп) учреждения	Утверждена приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 февраля 2007 г. № 110

Рецепт

(взрослый, детский — нужное подчеркнуть)

« » 200.....г.

Ф.И.О. больного _____

Возраст _____

Ф.И.О. врача _____

руб./коп./Rp.: _____

руб./коп./Rp.: _____

руб./коп./Rp.: _____

Подпись и личная печать врача

М.П.

Рецепт действителен в течение 10 сут, 2 мес, 1 г. (ненужное зачеркнуть)

Приложение

к приказу Минздравсоцразвития России от 12 февраля 2007 г. № 110.

Рецептурный бланк

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
Паименование (штамп)
учреждения

Код формы по ОКУД 3108805
Медицинская документация
Форма № 148-1/у-88
Утверждена приказом Министерства
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 12 февраля 2007 г. № 110

Серия №

Рецепт «__» _____ 200...г.
(дата выписки рецепта)
(взрослый, детский — нужно подчеркнуть)

Ф.И.О. больного _____
(полностью)

Возраст _____
Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного _____

Ф.И.О. врача _____
(полностью)
руб./коп./Rp.: _____

Подпись и личная печать
врача М.П.

Рецепт действителен в течение 10 сут, 1 мес (ненужное зачеркнуть)

Приложение

к приказу Минздравсоцразвития России от 12 февраля 2007 г. № 110.

ФОРМА

специального рецептурного бланка на наркотическое средство и психотропное вещество

Рецепт на право получения лекарства, содержащего наркотическое средство и
психотропное вещество
АБ № 495 272
(штамп лечебного учреждения)
«__» _____ 200...г.

Документ особого учета остается в аптеке

Rp.: _____

Прием

Гр. _____

История болезни № _____

Врач

(разборчиво)

М.П.

Заполняют чернилами
Исправления не допускаются

Инструкция по заполнению формы «Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное вещество»

1. Форму «Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство и психотропное
вещество» (далее рецептурный бланк) изготавливают на бумаге розового цвета с водяными
знаками, серийным номером.

2. На рецептурном бланке в верхнем левом углу проставляют штамп лечебно-профилактического учреждения с указанием его наименования, адреса и телефона.
 3. Рецептурный бланк заполняет врач разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой.
 4. В графе «Рр.:
- Количество выписываемого в рецепте наркотического средства и психотропного вещества указывают прописью.
5. В графе «Прием» указывают способ применения на русском или русском и национальном языках. Запрещено ограничиваться общими указаниями: «Внутреннее», «Известно» и т.п.
 6. В графе «Гр.» указывают полностью фамилию, имя, отчество больного.
 7. В графе «История болезни №» указывают номер медицинской карты амбулаторного больного (истории болезни, истории развития ребенка).
 8. На рецептурном бланке указывают полностью фамилию, имя, отчество врача.
 9. Рецепт подписывает врач, заверяет своей личной печатью.

Дополнительно рецепт подписывает главный врач лечебно-профилактического учреждения или его заместитель (заведующим отделением), заверяется круглой печатью лечебно-профилактического учреждения.

10. На рецептурном бланке выписывают наркотические средства и психотропные вещества, внесенные в Список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. № 681 (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998 г., № 27, ст. 3198; 2004 г., № 8, ст. 663; № 47, ст. 4666; 2006 г., № 29, ст. 3253).
11. На одном рецептурном бланке выписывают только одно наименование лекарственного средства. Исправления в рецептурном бланке не допускаются.

Рецепт является медицинским, юридическим, кредитно-финансовым и учетно-статистическим документом. Оформляют на специальном типографском бланке единого образца с использованием 3 различных форм: № 148-1/у-88, № 107-у и розовый специальный бланк с водяными знаками на ядовитое и наркотическое лекарственное средство. Структура рецепта определенная, утвержденная приказом последовательность составных частей рецепта. На одном рецептурном бланке прописывают только одно сильнодействующее лекарство, одно лекарство ядовитое или наркотическое средство и не более двух лекарств в остальных случаях. Рецепты выписывают, не допуская исправлений, заполнения рецепта красным цветом или карандашом. Все рецепты имеют место для таксировки стоимости ЛС.

2.1. СТРУКТУРА РЕЦЕПТА

Рецепт состоит из 3 основных частей: информационной, рецептурно-содержательной и юридической.

- Информационная часть рецепта:
 - наименование лечебно-профилактического учреждения;
 - возрастная группа (взрослый, детский - ненужное зачеркнуть);

- дата выписки рецепта (число, месяц, год);
- фамилия и инициалы больного;
- возраст (для детей и лиц старше 60 лет);
- фамилия и инициалы врача;
- в зависимости от формы бланка указывают отпуск ЛС за полную стоимость, бесплатно или оплата 50%.
- Содержание выписываемого рецепта:
 - начинают с обращения к провизору *Recipe*: («Возьми»), сокращенно *Rp.*;
 - перечень наименований лекарственных и вспомогательных веществ выписывают на латинском языке, с заглавной буквы;
 - количество ЛВ на один прием (количество в 1 таблетке, порошке, капсуле и т.п.), концентрация раствора, количество раствора, мази и т.п.;
 - формирующее вещество и его количество;
 - общее количество отпускаемого ЛС с указанием лекарственной формы;
 - сигнатуру выписывают на национальном языке (от лат. *signare* - обозначать, указывать). Указывают дозировку, время и частоту приема ЛС; способ применения и хранения ЛС.
- Оформление рецепта:
 - печать лечебного учреждения;
 - подпись и личная печать врача;
 - указание срока действия рецепта (10 сут, 1 мес; ненужное зачеркнуть).

Важнейшие рецептурные сокращения приведены в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Важнейшие рецептурные сокращения

Сокращение	Полное написание	Перевод
Aa	Ana	По, поровну
Ac., Acid.	Acidum	Кислота
Amp.	Ampulla	Ампула
Aq.	Aqua	Вода
Aq. destill.	Aqua destillata	Дистиллированная вода
Aq. purif.	Aqua purificata	Очищенная вода
But.	Butyrum	Масло (твердое)
comp., cps.	compositus (a, um)	Сложный
D.	Da (Detur, Dentur)	Выдай (Пусть выдано, Пусть будут выданы)
D.S.	Da, Signa	Выдай, обозначь
	Detur, Signetur	Пусть будет выдано, обозначено
D.t.d.	Da (Dentur) tales doses	Выдай (Пусть будут выданы) такие дозы
dil.	dilutus	Разведенный
div.in p.aeq.	divide in partes aequales	Раздели на равные части
extr.	extractum	Экстракт, вытяжка
f.	fiat (fiant)	Пусть образуется (образуются)
fl.	flores	Цветки
fol.	folia	Листья
gtt.	gutta, guttae	Капля, капли

her.	herba	Трава
inf.	Infusum	Настой
in amp.	in ampullis	В ампулах
in tabl.	in tabulettis	В таблетках
lin.	linimentum	Жидкая мазь
liq.	liquor	Жидкость
M.pil.	Massa pilularum	Пилюльная масса
M.	Misce (Misceatur)	Смешай (Пусть будет смешано)
N	Numero	Числом
ol.	oleum	Масло (жидкое)
past.	pasta	Паста
Сокращение	Полное написание	Перевод
pil.	pilula	Пилюля
p.aeq.	partes aequales	Равные части
Ppt., praec.	praecipitatus	Осажденный
pulv.	pulvis	Порошок
q.s.	quantum satis	Сколько потребуется, сколько надо
r., rad.	radix	Корень
Rp.	Recipe	Возьми
Rep.	Repete (repetatur)	Повтори (Пусть будет повторено)
rhiz.	rhizoma	Корневище
S.	Signa (Signetur)	Обозначь (Пусть будет обозначено)
sem.	semen	Семя
simpl.	simplex	Простой
sir.	sirupus	Сироп
sol.	solutio	Раствор
st.	stipitis	Стебли
supp.	suppositorium	Свеча
tabl.	tabuleta	Таблетка
t-ra, tinct.	tinctura	Настойка
ung.	unguentum	Мазь
vit.	vitrum	Склянка

2.2. ОБОЗНАЧЕНИЕ ДОЗ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В РЕЦЕПТАХ

Дозы лекарственных средств указывают в десятичной системе измерения. Единицей массы является 1 г - в рецепте 1,0. При дозировании лекарств используют величины менее 1,0: 0,1 - 1 дг; 0,01 - 1 сг; 0,001 - 1 мг; 0,0001 - 1 дмг; 0,00001 - 1 смг; 0,000001 - 1 мкг.

Количество жидких веществ дают в миллилитрах (мл). Если в состав лекарственной формы включают лекарственный препарат в каплях, количество капель обозначают римской цифрой, перед которой пишут *gtts* (*guttas* - капель - в винительном падеже множественного числа). Например, *gtts V* (пять капель). В 1 мл водного раствора - 20 капель.

При выписывании лекарственных средств, дозируемых в единицах действия (ЕД), в рецепте вместо весовых или объемных количеств указывают число ЕД. Некоторые лекарства дозируют в международных единицах действия (МЕ) или в интернациональных единицах.

Растворы для внутреннего применения отмеряют градуированными стаканчиками или чайными, десертными и столовыми ложками, а также в каплях, которые перед употреблением разводят большим количеством воды или молока (масляные растворы). Следует знать, что 1 чайная ложка содержит водного раствора 5 мл; 1 десертная ложка - 10 мл; 1 столовая ложка - 15 мл.

Рассмотрим обозначения доз в рецептах на конкретных примерах при выписывании различных лекарственных форм в зависимости от их агрегатного состояния.

2.2.1. Твердые лекарственные формы

К твердым лекарственным формам относятся порошки, таблетки, драже, сборы и др.

2.2.1.1. Порошки (Pulveres)

Порошки обладают основным свойством сыпучести. Различают порошки: простые, состоящие из одного вещества; сложные, состоящие из двух и более ингредиентов; разделенные и не разделенные на дозы. В форме порошков могут быть выписаны различные синтетические препараты, продукты жизнедеятельности некоторых организмов (антибактериальные препараты), вещества растительного и животного происхождения. В порошках не выписывают гигроскопичные вещества, образующие отсыревающие, взрывоопасные и легко разлагающиеся смеси.

Порошки для наружного применения выписывают неразделенными на дозы. Используют их в виде мельчайших порошков для нанесения на раневую поверхность и слизистые оболочки. Определенное значение имеет степень измельчения, так как порошки не должны вызывать механического раздражения. Порошки в рецепте выписывают, указывая название лекарственного препарата, его общее количество и степень измельчения.

Порошки для внутреннего применения обычно выписывают разделенными на отдельные дозы. В рецепте указывают лекарственное вещество с обозначением разовой дозы. Затем дают указание фармацевту о количестве порошков: *D.t.d. N* (*Dentur tales doses numero...* - Пусть будут выданы такие дозы числом...). В случае выписывания сложных порошков в рецепте указывают *M.f. pulv.* (*Misce ut fiat pulvis* - Смешай, чтобы образовался порошок). Примеры рецептов на порошки Rp.: *Streptocidi subtilissimi* 20,0

D.S. Для нанесения на рану. Rp.: *Magnesii oxydi* 30,0

D.S. По 1 чайной ложке 2 раза в день. Rp.: *Acidi ascorbinici* 0,05 *Rutini* 0,02 *M.f. pulv.* D.t.d. N 25

S. По 1 порошку 2 раза в день. Rp.: *Acidi acetylsalicylici* 0,3 *Acidi ascorbinici* 0,5 *Natrii bicarbonatis* 0,3 *Natrii citratis* 0,5 *M.f. pulv.* D.t.d. N 10

S. 1 порошок растворить в 5 стакана воды. Принимать внутрь 2 раза в день.

2.2.1.2. Таблетки (Tabuletae)

Таблетки - дозированная лекарственная форма, изготавливаемая в заводских условиях, по стандартным прописям с применением наполнителей для увеличения массы, предназначенная для внутреннего применения.

При выписывании таблеток используют следующие правила.

- Указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу, далее следует указание количества назначаемых таблеток: *D.t.d. N__in tab.* (Выдай такие дозы числом ... в таблетках).
- Пропись начинают со слова *Tab.*, затем указывают название лекарственного вещества и его дозу в единице лекарственной формы. Пропись заканчивают обозначением числа таблеток: *D.t.d. N...* (Выдай такие дозы числом ...) и схемой приема (сигнатурой).
- При выписывании таблеток, выпускаемых под индивидуальными торговыми названиями, пропись начинают с названия лекарственной формы: *Tab.*, затем указывают торговое название таблеток и их общее количество.

Примеры рецептов на таблетки

Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,325 D.t.d. N 50 in tab.

S. По 1 таблетке 2 раза в день за 30-40 мин до еды. Rp.: Tab. Nitroglycerini 0,0005 N 40

D.S. По 1 таблетке под язык. Rp.: Tab. Baralgin N 100

D.S. По 1 таблетке при болях.

2.2.1.3. Драже (Dragee)

Драже - лекарственная округлая дозированная форма, изготавливаемая в заводских условиях путем многократного наслаивания лекарственного и вспомогательных веществ на гранулы и предназначенная для внутреннего применения. Существует только одна форма прописи драже. Пропись начинают с указания лекарственной формы: Dr., далее указывают лекарственное вещество, его разовую дозу, обозначают количество D.t.d. № __ и указывают сигнатуру. Пример рецепта на драже

Rp.: Dr. Diasolini 0,05 N 10

D.S. Внутрь по 1 драже 2 раза в сутки.

2.2.2. Жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относят растворы, микстуры, настои, отвары, настойки, экстракты, эмульсии, суспензии, линименты, новогаленовые препараты и др.

2.2.2.1. Растворы (Solutiones)

Растворы - жидкая лекарственная форма, полученная путем растворения одного или нескольких лекарственных веществ в растворителе и предназначенная для наружного или внутреннего применения. Растворы выписывают сокращенной прописью и развернутой. Сокращенную форму прописи растворов используют при выписывании водных, масляных и спиртовых растворов. При выписывании водных растворов после обозначения Rp.: указывают название лекарственной формы: Sol., название лекар-

ственного вещества, концентрацию раствора и его количество в миллилитрах или граммах. Далее следует D.S. и сигнатура. Для водных растворов растворитель не указывают. Концентрацию раствора обозначают тремя способами: в процентах (0,02% - 1 ml), в массе (0,05 или 50 мг - 1 ml) и соотношениях массо-объемных (1,0:1000 - 200 ml).

В прописях масляных или спиртовых растворов после указания лекарственной формы следует название лекарственного вещества, далее обозначают растворитель - oleosa (масляный) или spirituosa (спиртовой); концентрацию, а затем количество раствора, D.S. и сигнатура.

Глазные, ушные, зубные, для носа или капли для внутреннего применения выписывают по тем же правилам, что и другие растворы. В сигнатуре обязательно указывают количество капель, необходимое для нанесения в область применения.

Примеры рецептов на жидкие лекарственные формы

Rp.: Sol. Furacilini 0,02% - 200 ml D.S. Для полоскания горла.

Rp.: Sol. Furacilini 1,0:5000 - 500 ml

D.S. Для промывания гнойных ран. Rp.: Sol. Furacilini 0,04 - 200 ml

D.S. Наружно. Для промывания слухового прохода. Rp.: Sol. Iodi spirituosae 5% - 10 ml

D.S. По 5 капель в S стакана молока 2 раза в день. Rp.: Sol. Camphorae oleosae 10% - 300 ml

D.S. Для растирания суставов. Rp.: Sol. Sulfacyli natrii 30% - 10 ml

D.S. Глазные капли.

По 2 капли в оба глаза 3 раза в день.

2.2.2.2. Настои и отвары (Infusa et decocta)

Настои готовят из частей растений: листьев, цветов и травы. Отвары - из коры, корневищ, корней; из кожистых листьев (толокнянка). Настои и отвары содержат, кроме биологически активных веществ, примеси или так называемые балластные вещества: сахара, слизи, горечи, танин, пигменты и т.п.

Настои и отвары - водные извлечения, их готовят в аптеках *ex tempore*, так как они быстро разлагаются и теряют свою специфическую активность. Хранят в прохладном месте не более 4 сут. Выписывают настои и отвары только в сокращенной форме с указанием количества лекарственного сырья, частей растения и общего количества настоя или отвара. Примеры рецептов на настои и отвары Rp.: Inf. h. Thermopsideis ex 0,5 - 200 ml

D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. Rp.: Dec. cort. Frangulae 20,0 - 200 ml

D.S. Принимать по полстакана на ночь.

2.2.2.3. Настойки (Tincturae)

В отличие от настоев и отваров настойки готовят на спиртовых растворах, они являются стойкой лекарственной формой. При выписывании настоек в рецептах не указывают ни части растений, ни концентрация настойки, так как все настойки официнальны, т.е. концентрация каждой настойки определена Государственной фармакопеей, и готовятся они в заводских условиях.

Пропись начинают с названия лекарственной формы (Tinct.), затем следуют название растения и количество настойки. Дозируют настойки индивидуально, каплями - от 5 до 30 капель на прием. Пример рецепта на настойку

Rp.: Tinct. Schizandrae 50 ml

D.S. По 20 капель на прием 3 раза в день.

2.2.2.4. Экстракты (Extracta)

Все экстракты официнальны и изготавливаются заводским путем. При выписывании экстрактов после названия (Ext.) следуют название растения и обязательное указание о характере экстракта (жидкого, густого или сухого). Затем указывают количество экстракта, D.S. и сигнатуру. Жидкие экстракты дозируют в каплях. Густые и сухие экстракты выписывают в порошках, таблетках и других лекарственных формах.

Примеры рецептов на экстракты

Rp.: Ext. Calendulae fluidi 50 ml D.S. Для полосканий.

Rp.: Ext. Valerianae spissi 0,02 N 50 D.S. По 2 таблетки на ночь.

2.2.2.5. Микстуры (Mixturae)

Микстуры обычно выписывают в развернутом варианте, т.е. в рецепте перечисляют все входящие в микстуру ингредиенты и их количества. Затем следует M.D.S. Слово «микстура» в рецепте не указывают. Особенностью прописывания микстур для внутреннего употребления является указание доз лекарственных веществ на один прием и количества приемов. Примеры рецептов на микстуры Rp.: Codeini phosphatis 0,18 Kalii bromidi 6,0 Aq. dest. ad 180 ml

M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. Rp.: Inf. rad. Althaeae 5% - 120 ml Natrii hydrocarbonatis 0,6 Elixiris pectoralis 2 ml

M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

2.2.3. Лекарственные формы для инъекций

Лекарственные формы для инъекций изготавливаются в основном фармацевтической промышленностью в виде ампул и флаконов. Для них характерны стерильность, апиrogenность (не вызывают повышения температуры тела больного); стабильность, отсутствие механических примесей и в ряде случаев изотоничность (определенная осмолярность).

При выписывании лекарственных веществ в ампулах в рецепте указывают лекарственную форму -- как правило, раствор (Sol.), затем лекарственное вещество и его концентрацию в процентах и количество, затем D.t.d. N__in amp. и сигнатуру. При выписывании флаконов в рецептах соблюдают те же правила, что и при выписывании лекарств в ампулах. Отличие заключено в том, что после D.t.d. N... обозначение «флакон» может не упоминаться. В сигнатуре указывают растворитель содержимого флаконов. При выписывании сухого вещества (порошки, лиофилизированные массы) в ампулах или флаконах указывают название вещества и его количество в одной ампуле (флаконе), затем D.t.d. N__in amp.

(in flac.) и сигнатуру. Никаких указаний о стерильности не дают. В больничных аптеках готовят стерильные растворы для инъекций, которые отпускают в герметически закупоренных флаконах объемом от 10 до 400 мл.

Примеры рецептов на инъекционные лекарственные формы

Rp.: Sol. Glucosi 40% - 20 ml D.t.d. N 10 in amp. S. Для в/в вливаний.

Rp.: Sol. Glucosi 5% - 400 ml

D.t.d. N 10

S. Для в/в капельных вливаний. Rp.: Benzylpenicillini-natrii 500 000 ЕД D.t.d. N 12

S. Развести в 2 мл 0,5% раствора новокаина. Вводить в/м по 500 000 ЕД 4 раза в сутки. Rp.: Цианособаламини 500 мкг

Sol. Natrii chloridi 0,9% - 1 ml

D.t.d. N 10 in amp.

S. Для в/в вливаний по 1 мг ежедневно. Rp.: Sol. Цианособаламини pro injectionibus 200 мкг - 1 ml D.t.d. N 10 in amp. S. Ежедневно в/м по 1 мл.

2.2.4. Мягкие лекарственные формы

К мягким лекарственным формам относят: мази, пасты, линименты, суппозитории и др.

2.2.4.1. Мази (Unguenta)

Мази - недозированные лекарственные формы, поэтому в рецептах их выписывают общим количеством. Лишь в исключительных случаях при назначении в мазях веществ, обладающих выраженным резорбтивным действием, мази выписывают разделенными на дозы. Различают простые и сложные мази, состоящие из одного или нескольких действующих веществ соответственно. В настоящее время большинство мазей выпускается фармацевтической промышленностью в готовом виде, их готовят по офици-нальным прописям и выписывают только в сокращенной форме без указания их состава и концентрации лекарственных веществ. Пропись начинают с указания лекарственной формы (Ung.). Все сложные и простые неофициальные мази, изготавливаемые в аптечных условиях, выписывают только в развернутой форме. В прописи перечисляют все ингредиенты мази - действующее вещество, мазевую основу; указывают их количество; рецепт заканчивают предписанием M.f.ung. (Misce ut fiat unguentum - смешай, чтобы образовалась мазь), затем D.S. Глазные мази выписывают аналогично в количестве не более 5,0-10,0 г. В рецептах каких-либо указаний относительно упаковки мазей не дают.

Примеры рецептов на мази Rp.: Ung. Zinci «Т» 40,0

D.S. Наружно при дерматитах.

Rp.: Ung. Ichthyoli 10% - 25,0

D.S. Втирать в пораженные экземой участки кожи. Rp.: Protargoli 1,0 Mentholi 0,2

Ephedrini hydrochloridi 0,1 Vaselini 8,0 Lanolini 2,0 M.f. ung.

D.S. Для смазывания слизистых оболочек носа. Rp.: Sulfacyli-natrii 1,0 Lanolini 0,4 Vaselini ad 5,0 M.f. unguentum D.S.: Глазная мазь.

2.2.4.2. Суппозитории (Suppositoria)

Суппозитории - дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела. Различают ректальные - *suppositoria rectalia*, вагинальные свечи - *suppositoria vaginalia* и палочки - *bacilli*. Вагинальные суппозитории по форме могут быть сферическими (шарики - *globuli*), яйцевидными (овули - *ovula*) или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии - *pessaria*). Лекарственные вещества в суппозиториях выписывают для местного и резорбтивного дей-ствия. При выписывании в ректальных суппозиториях ядовитых и сильнодействующих веществ соблюдают те же правила о высших дозах, как и для лекарственных форм, применяемых внутрь. В настоящее время большинство используемых суппозиторияев заводского производства. Прописи суппозиторияев, выпускаемых фармацевтической промышленностью, официнальны, их выписывают в сокращенной форме. Пропись начинают с указания лекарственной формы (Supp.). Далее пишут предлог *cum* (с), название лекарственного вещества и его дозу. Пропись заканчивают предписанием D.t.d. N... и сигнатурой. В некоторых случаях официальным суппозиториям сложного состава дают коммерческое название, например суппозитории Анузол* и Бетиол*. При выписывании таких суппозиторияев пропись ограничивают указанием лекарственной формы, коммерческого названия и количества суппозиторияев. Дозы лекарственных веществ не указывают. В аптеках ректальные и вагинальные суппозитории готовят по магистральным прописям. Такие суппозитории выписывают в рецептах в развернутой форме с перечислением всех ингредиентов и их доз. Наиболее распространенной является форма прописи с указанием дозировки ингредиентов из расчета на один суппозиторий. Если количество основы в рецепте не указано, то пишут q.s. (*quantum satis* - сколько потребуется). Поскольку суппозитории относят к дозированным лекарственным формам, перед сигнатурой обязательно следует указать D.t.d. №__ (Da tales doses numero... - Выдай таких доз числом...). Палочки выписывают по

магистральным прописям в развернутой форме, указывая не только перечень ингредиентов и доз, но и их размеры. В настоящее время эту лекарственную форму применяют редко и изготавливают ее только в аптеке.

Примеры рецептов на суппозитории

Rp.: Supp. cum Ichthyolo 0,2 D.t.d. N 10

S. По 1 суппозиторию утром и на ночь. Rp.: Extr. Belladonnae 0,015 Furacillini 0,02 Ol. Cacao q.s.

M. f. glob.

D.t.d. N 10

D.S. По 1 шарик 2 раза в день. Rp.: Promedoli 0,02 Ol. Cacao 3,0 M.f. supp. rectale D.t.d. N 6

S. По 1 суппозиторию при болях. Rp.: Atropini sulfatis 0,0005 Ol. Cacao q.s. M. f. bacillus long. 5 sm et crass. 0,5 sm D.t.d. N 6

S. Вводить в мочеиспускательный канал по 1 палочке 1 раз в день.

2.2.5. Разные лекарственные формы

2.2.5.1. Аэрозоли (Aerosola)

Аэрозоли - газообразная лекарственная форма, в которой действующие вещества распределены в газообразной среде. Высокую биологическую доступность и терапевтическую эффективность лекарственных веществ достигают при их распылении в виде высокодисперсных систем. Аэрозольная упаковка предполагает помещение лекарства в специальный баллон, снабженный распылительной головкой и клапанным устройством. Внутри аэрозольного баллона добавляют выталкивающий газ - пропеллент. Существуют специальные ингаляторы для распыления высокодисперсных порошкообразных лекарственных препаратов. К аэрозольным препаратам относят Эфатин*, Камфомен*, Беклометазон, Тривентол*, Хлорамфеникол, Прополис и др. Выписывают аэрозоли в сокращенной форме.

Пример рецепта на аэрозоль

Rp.: Aer. «Inhacort»

D.S. По 2 ингаляции 3 раза в сутки.

2.2.5.2. Глазные пленки (Membranulae ophthalmicae)

Глазные пленки, по сравнению с глазными каплями, дают возможность более точно дозировать и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию веществ (24 ч), сохраняя стерильность и стабильность, не вызывая раздражения конъюнктивы. В настоящее время в медицинской практике используют глазные пленки (Membranulae ophthalmicae), содержащие пилокарпина гидрохлорид* (cum Pilocarpini hydrochlorido), атропина сульфат* (cum Atropini sulfate), флореналь (cum Florenalo), сульфацил натрия (cum Sulfacyl-natrio), неомицин (cum Neomycini sulfate), дикаин* (cum Dicaino) и другие вещества. Выписывают глазные пленки в сокращенной форме.

Пример рецепта на глазные пленки

Rp.: Membr. ophthal. cum Pilocarpini hydrochlorido N 30

D.S. Закладывать по 1 пленке за край нижнего века ежедневно.

2.3. ПРОВЕРКА И РАСЧЕТ ДОЗ В РЕЦЕПТАХ

В профессиональной деятельности фармацевтам приходится проводить много расчетов при отпуске рецептурных лекарственных

средств и при приеме рецептов для изготовления лекарственных форм: определять массу выписанных ингредиентов, количество растворителя или основы; производить расчеты при разбавлении этанола или концентрированных растворов, используемых из бюреточной системы. Такие расчеты изучают в курсе аптечной технологии лекарств.

При фармакологической экспертизе рецептов необходимо проверять выписанные дозы в единице лекарственной формы (доза ЛВ в 1 таблетке, драже, капсуле, суппозитории и т.п.); дозы, в зависимости от способа дозирования (пути введения) растворов, - доза в 1 или 2 каплях (глазные, ушные, назальные капли) или доза в 15-30 каплях (капли внутрь), при дозировании микстур - дозы, содержащиеся в 1 столовой, 1 десертной или 1 чайной ложке; в случае инъекционных растворов - доза, содержащаяся в одном шприце; разовую и суточную дозу, а если в рецепте выписаны сильнодействующие и наркотические вещества, выписанную дозу необходимо сверить с высшей разовой дозой (ВРД) и высшей суточной дозой (ВСД), курсовую дозу выписанных лекарственных средств в одном рецепте. Для растворов, предназначенных для приема внутрь, следует обращать внимание на концентрацию раствора и весовые количества действующих веществ в заданном объеме жидкости.

2.3.1. Определение массы лекарственного вещества и суточной дозы в рецепте

Пример 1.

Rp: Prednisoloni 0,005 D.t.d. N 100 in tab. S. По одной таблетке 4 раза в день. Решение задачи. Разовая доза преднизолона равна 0,005 (5 мг). Чтобы определить суточную дозу, необходимо разовую дозу умножить на количество приемов в сутки. В нашем примере количество приемов равно 4, следовательно, суточная доза будет равна: $0,005 \times 4 = 0,02$ г.

Преднизолон относят к списку Б. Его ВРД = 0,015 г, ВСД = 0,1 г, следовательно, ни разовая, ни суточная дозы не превышены. Ответ: суточная доза преднизолона равна 0,02 г (20 мг). **Пример 2.**

Выписать 20% ихтиоловую мазь* (ихтаммол) в количестве 50 г с содержанием вазелина и ланолина поровну.

Для правильного расчета необходимо знать, что процент (%) - сотая часть числа. Концентрация лекарственного вещества, выраженная в процентах, показывает количество вещества, содержащегося в 100 единицах (в 100 г или 100 мл) основы или растворителя.

Решение задачи: необходимо рассчитать, какое количество ихтиола* содержится в 50 г мази. По условию задачи готовим 20% мазь, следовательно, 20 г ихтиола* содержится в 100 г мази, а в половинном количестве должно содержаться 10 г ихтиола*. Общий объем мази равен 50 г. Вычитаем 10 г ихтиола* и получаем 40 г основы, состоящей из равных количеств - 20,0 вазелина и 20,0 ланолина.

Ответ: правильно выписанный рецепт выглядит следующим образом.

Rp.: Ichthyoli 10,0 Vaselini 20, 0

Lanolini 20, 0 M.f. ung.

D.S. Мазь при экземе. **Пример 3.**

Выписать раствор калия бромида* на 6 дней, выразив его концентрацию в процентах, с расчетом, чтобы больной получал лекарство в разовой дозе по 15 мг, принимая по 1 столовой ложке 2 раза в день.

Решение задачи. Расчет концентрации: объем одной столовой ложки - 15 мл. Больной получает в сутки 0,3 г калия бромида* ($0,15 \times 2 = 0,3$). Умножаем полученное количество на 6 дней, получаем 1,8 г калия бромида*. В сутки больной принимает 30 мл раствора (1 столовая ложка 2 раза в день), а за 6 дней количество будет равно 180 мл. Составляем пропорцию для определения процентной концентрации: в 180 мл раствора - 1,8 г вещества, а в 100 мл раствора - X. $X = 1\%$.
Ответ: концентрация калия бромида* равна 1%. Выписать рецепт после расчета следует так: Rp.: Sol. Kalii bromidi 1% - 180 ml

M.D.S. по 1 столовой ложке 2 раза в день.

2.3.2. Расчет дозы, если известна концентрация в процентах

Пример 4.

Выпишите рецепты А и Б, рассчитайте количество вещества, содержащееся в 1 мл указанных растворов.

А. Возьми: раствор атропина сульфата 0,1% - 1мл

Дай таких доз N 6 в ампулах Обозначьте. По 1 мл п/к.

Решение задачи. 0,1% раствор означает, что 0,1 г атропина сульфата содержится в 100 мл раствора, а в 1 мл раствора - X г вещества. $X = 0,1 \text{ г} \times 1 \text{ мл} \div 100 \text{ мл} = 0,001 \text{ г}$.

Ответ. В 1 мл 0,1% раствора содержится 0,001 г (1 мг) атропина сульфата. Рецепт выписывают следующим образом: Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml

D.t.d. N 6 in amp.

Б. По 1 мл п/к Б. Возьми: Раствор кальция хлорида 10% - 10 мл Дай таких доз N 10 в ампулах Обозначьте. По 10 мл в/в.

Решение задачи. Обозначение «10% раствор кальция хлорида» - в 100 мл раствора содержится 10,0 г кальция хлорида, тогда в 10 мл содержится 1,0 г, а в 1 мл раствора содержится 0,1 г кальция хлорида.

Ответ: в 1 мл раствора содержится 0,1 г (100 мг) кальция хлорида. Rp.: Sol. Calcii chloridi 10% - 10 ml

D.t.d. N 10 in amp.

С. По 10 мл в/в.

2.3.3. Расчет концентрации в процентах

Пример 5.

Рассчитать количество ЛВ в процентах, если:

- в 1 мл раствора содержится 0,01 г вещества;
- в 1 мл раствора содержится 0,0001 г вещества.

Решение задачи. Правильная пропорция должна выглядеть следующим образом: в 1 мл раствора содержится 0,01 г ЛВ, а в 100 мл - X (во втором случае: в 1 мл - 0,0001; в 100 мл - X).

X в первом случае будет равен 1%, а во втором 0,01%.

Ответ: первый раствор имеет 1% концентрацию; концентрация второго раствора равна 0,01%.

2.3.4. Расчет доз в микстурах

Пример 6.

Рассчитайте количество каждого вещества, содержащегося в одной столовой ложке микстуры, если известны концентрация их растворов: 0,1% и 10%.

Решение задачи. При расчете количеств веществ в примере необходимо помнить, что 1 столовая ложка содержит 15 мл микстуры. Раствор 0,1% содержит 0,1 г ЛВ в 100 мл раствора, а в 15 мл раствора его количество равно 0,015. Для второго раствора количество вещества в 1 столовой ложке равно 1,5 г.

Ответ: при 0,1% концентрации в 1 столовой ложке содержится 0,015 г вещества; при концентрации раствора 10% в 1 столовой ложке - 1,5 г ЛВ.

Пример 7.

Выписать микстуру на 12 приемов, состоящую из настоя травы горичвета весеннего 1:30 с прибавлением 0,01 г кодеина фосфата* и 0,5 г натрия бромида на один прием. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Решение задачи. Необходимо проверить ВРД и ВСД кодеина и травы горичвета. Для кодеина ВРД (ВСД) = 0,1 (0,3) г, травы горичвета весеннего (список Б) ВРД (ВСД) = 1,0 (5,0) г. В рецепте разовая доза кодеина 0,01 г, суточная 0,03 г, для горичвета - 0,5 (1,5) г, дозы не превышены. Больной будет получать на прием 1 столовую ложку микстуры - 15 мл, а на 12 приемов необходимо 180 мл (15 мл × 12 приемов = 180 мл). Соотношение травы горичвета и готового настоя 1:30, следовательно, травы горичвета весеннего необходимо взять 6,0 г (180 ÷ 30 = 6,0). Кодеина фосфата на 12 приемов - 0,12 г, а натрия бромида 0,5 × 12 = 6,0 г.

Ответ: правильно выписанный рецепт выглядит следующим образом.

Rp.: Inf. h. Adonidis vernalis 6,0 - 180 ml Codeini phosphatis 0,12 Natrii bromidi 6,0

M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

2.3.5. Расчет доз в каплях

Пример 8.

Выписать 5 мл 1% раствора тропикамида. Назначить в качестве глазных капель по 1 капле в оба глаза дважды в течение 5 мин 1 раз в сутки. Рассчитать суточную дозу тропикамида для больного.

Решение задачи. Расчет количества вещества: в 5 мл 1% раствора, 1 г вещества содержится в 100 мл; 0,1 г вещества содержится в 10 мл; 0,05 г тропикамида содержится в 5 мл раствора. При стандартных условиях 20 капель водного раствора занимают объем 1 мл, следовательно, в 2 каплях (0,1 мл) содержится 1 мг вещества. При закапывании в оба глаза доза удваивается в соответствии со схемой дозирования (0,002).

Ответ: разовая доза = суточная доза = 0,002 (2 мг).

Rp: Sol. Tropicamide 1% - 5 ml

D.S. По 1 капле в оба глаза 2 раза в течение 5 мин.

Пример 9.

Определить дозы лекарственных препаратов на прием. Rp.: T-rae Convallariae

T-rae Valerianae ana 10 ml

T-rae Belladonnae 5 ml

Mentholi 0,2

M.D.S. По 20 капель 3 раза в день.

Решение задачи. В 1 мл содержится 20 капель микстуры. В 1 мл препарата содержится по 0,4 мл настоек ландыша и валерианы и 0,2 мл настойки красавки. Следует проверить дозы настойки красавки, хранящейся по списку Б. ВРД настойки красавки = 0,5 мл, ВСД = 1,5 мл; в рецепте - 0,2 и 0,6 мл соответственно.

Ответ: разовая доза настойки красавки в данном рецепте составляет 0,2 мл (4 капли), суточная доза 0,6 мл (12 капель). Дозы в рецепте не завышены.

2.3.6. Проверка доз в инъекционных растворах

Концентрацию ЛВ в инъекционных растворах обозначают в процентах или в ЕД (МЕ). Именно поэтому расчет доз в растворах для инъекций сходен с расчетом дозы, если известна концентрация в процентах.

Пример 10.

Проверить высшие разовые и высшие суточные дозы строфантина К в следующем рецепте.

Rp.: Sol. Strophanthini K 0,025% - 1 ml

D.t.d. N 10 in amp.

S. По 1 мл в/в в 20 мл 20% раствора декстрозы медленно в течение 5-6 мин. Решение задачи. Высшие дозы для строфантина К 0,0005 г (0,5 мг), суточная 0,001 г (1 мг). В 100 мл раствора содержится 0,025 г строфантина К, в 10 мл - 0,0025 г (2,5 мг) и в 1 мл - 0,00025 (0,25 мг или 250 мкг). Выписанная в рецепте доза строфантина К в 2 раза ниже ВРД.

Ответ: доза строфантина К в рецепте = 0,00025 г (0,25 мг). Доза не превышает ВРД = 0,5 мг. **Пример 11.**

Проверить разовые и суточные дозы надропарина кальция (фраксипарин*) в рецепте.

Rp.: Fraxiparini 0,3 ml (9500 ME/1 ml) D.t.d. N 10 in shpr.

S. По 0,3 мл п/к 1 раз в сутки в течение 7 сут.

Решение задачи. Данный препарат выпускают в одноразовых шприцах предварительного заполнения по 0,3 мл, в коробке 10 штук. В 1 мл содержится 9500 МЕ, в 0,3 мл - 2850 МЕ. Препарат относят к списку Б, его дозы зависят от массы тела больных. ВРД = ВСД = 225 ЕД/кг, что соответствует 100 МЕ/кг массы больного. Вводят до 8000 МЕ при весе больного 80 кг, если вес свыше 100 кг - 0,9 мл (8550 МЕ). В данном рецепте дозы не завышены.

Ответ: разовая доза фраксипарина* в рецепте = суточная доза = 2850 МЕ.

2.3.7. Проверка доз в рецептах, содержащих сильнодействующие и наркотические препараты

Пример 12.

Rp.: Magnesii oxydi 0,5

Bismuthi subnitratris 0,2 Extr. Belladonnae sicci 0, 01 M.f. pulv. D.t.d. N 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Решение задачи. Проверяем дозы сухого экстракта красавки. Разовая доза равна 0,01 г, суточная доза, с учетом схемы дозирования, равна 0,03 г. Дозы не завышены, так как ВРД = 0,1 г, ВСД = 0,3 г, в нашем рецепте дозы в 10 раз меньше.

Ответ: разовая доза 0,01 г, суточная доза 0,03 г сухого экстракта красавки.

2.3.8. Расчет курсовых доз

Пример 13.

Ошибочно указано общее количество препарата для одной упаковки (20 таблеток), на курс лечения больному необходимо 2 упаковки.

Rp.: Biseptoli 0,48 D. t. d. N 20

S. По 2 таблетки 2 раза в день, утром и вечером после еды, в течение 10 дней. Решение задачи. Рассчитываем суточную дозу препарата: на 1 прием 2 таблетки 2 раза в день, получаем 4 таблетки в сутки. Препарат необходимо применять 10 дней. Больному на курс лечения необходимо: 4 таблетки × 10 сут, получаем 40 таблеток.

Ответ: выписанного количества ко-тримоксазола (бисептола*) недостаточно на курс лечения. Данное количество содержится в двух упаковках по 20 таблеток в блистере. Правильный рецепт:

Rp.: Biseptoli 0,48

D.t.d. N 40

S. По 2 таблетки 2 раза в день после еды в течение 10 дней.

Пример 14.

В рецепте не указан общий объем отпускаемого препарата.

Rp.: Calcii chloridi 5%

S. По 15 мл после еды 3 раза в день в течение недели.

Решение задачи. Рассчитываем суточную дозу препарата: 15 мл на 1 прием умножаем на 3 приема в день, получаем 45 мл/сут. Препарат необходимо применять 7 дней. 45 мл × 7 дней, получаем 315 мл. Рецепт неграмотно оформлен, нет указаний, что это раствор (Sol.), и пропущено слово выдать (D.).

Ответ: препарат необходимо отпустить в объеме 315 мл.

Правильно выписанный рецепт:

Rp.: Sol. Calcii chloridi 5% - 315 ml

D.S. По 15 мл после еды 3 раза в день в течение недели.

2.3.9. Коррекция неправильно выписанных рецептов

Как правило, при выписывании рецептов допускают одни и те же ошибки: выписывают 1 порошок или 1 таблетку в рецепте, забывая указать их количество поштучно (Дай таких доз N 10). В некоторых случаях указывают количество, но без разовой дозы, и часто встречается ошибка

расчета курсовой дозы. Бывают ошибки в написании препаратов на латинском языке, в их окончаниях.

Пример 15.

Неправильно выписанный рецепт! Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% - 100 ml D.S. По 2 капли в оба глаза 2 раза в день.

Решение задачи. Проверка данного рецепта показывает, что общее количество раствора, предназначенного для закапывания в глаза, нерационально. Следует выписать его в объеме 10 мл, с учетом ограниченных сроков хранения экстермпорально изготовленных лекарственных препаратов. Закапывая в каждый глаз по 2 капли 3 раза в день, больной расходует 12 капель в сутки, что соответствует 0,6 мл раствора. Больной израсходует 10 мл за 6,5 сут, а 100 мл он будет использовать 65 сут (3 мес). За этот период глазные капли могут потерять свои качественные показатели.

Ответ: правильный рецепт.

Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% - 10 ml D.S. По 2 капли в оба глаза 2 раза в день.

Пример 16.

Неправильно выписанный рецепт!

Rp.: Sol. Kalii permanganatis 5% - 200 ml

D.S. Для полоскания полости рта и горла.

Решение задачи. В рецепте концентрация перманганата калия превышает лечебные концентрации, применяемые для обработки слизистых оболочек, и может оказать прижигающее действие. Для полоскания полости рта следует применять растворы перманганата калия в концентрации от 0,01 до 0,1%. Рационально использовать 0,05% раствор. Раствор 5% означает, что 5 г препарата содержится в 100 мл раствора, а 0,05 г в 1 мл раствора или 20 каплях. В 40 каплях соответственно, 0,1 г перманганата калия. Необходимо растворить 40 капель концентрированного 5% раствора калия перманганата в 200 мл кипяченой воды, чтобы получить 0,05% раствор, который можно применять для полоскания полости рта и горла.

Ответ: правильно выписанный рецепт может иметь следующий вид:

Rp.: Sol. Kalii permanganatis 5% - 20 ml

D.S. По 40 капель на стакан воды для полоскания рта и горла.

Второй вариант правильного рецепта: Rp: Sol. Kalii permanganatis 0,05% - 200 ml

D.S. Для полоскания полости рта и горла.

Пример 17.

Неправильно выписанный рецепт!

Rp: Sol. Euphilinum 24% - 50 ml

Sterilisetur!

D.S. В вену по 10 мл.

Решение задачи. Контроль рецепта проводим стандартным способом. Вначале проверяем, нет ли грамматических ошибок. Ошибка в написании эуфиллина* (*Euphyllini*). Далее проверяем ВРД и

ВСД эуфиллина*. Для внутривенного введения разовая доза 0,25 г, суточная 0,5 г. Раствор 24% означает, что 24 г содержится в 100 мл раствора. В рецепте в 10 мл (разовая доза) содержится 2,4 г, что превышает ВРД в 9,6 раза. В рецепте имеется грубейшая ошибка, отпустить такой рецепт работники аптеки не имеют право! В справочной литературе есть указания, что раствор эуфиллина* вводят в вену в объеме от 5 до 10 мл 2,4% раствора и перед введением раствор следует развести в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить медленно! Это не указано в сигнатуре, что следует рассматривать как ошибку рецепта. С концентрацией 2,4% 10 мл есть готовые ампульные растворы, что дает возможность не проводить экстенпоральное изготовление.

Ответ: правильно выписанный рецепт.

Rp: Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml

D.t.d. N 3 in amp.

S. В вену по 10 мл. Перед введением развести в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить медленно!

РАЗДЕЛ II

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВА 3

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармакокинетика - раздел фармакологии, изучающий «судьбу» лекарственных веществ в организме, составными частями которой являются всасывание, транспорт, распределение и циркуляция лекарств в организме, а также химические превращения (метаболизм) и их выведение из организма.

3.1. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

От пути введения ЛС во многом зависит скорость наступления, интенсивность и характер фармакологического эффекта, а также проявления отрицательных побочных эффектов. Например, магния сульфат, принятый внутрь, вызывает слабительный и желчегонный эффекты, а при внутривенном введении оказывает спазмолитическое, противосудо-

рожное, успокаивающее действие, а в больших дозах - снотворное и наркотическое.

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт) пути введения

ЛС.

Энтеральные пути введения:

- внутрь, пероральный (*per os*);
- сублингвальный (*sub lingua*);
- трансбуккальный (защечный);
- ректальный (*per rectum*) (рис. 3.1). Парентеральные пути введения:
- инъекционный;
- ингаляционный;
- внутривенный;
- внутримышечный;
- внутриполостной;
- трансдермальный или накожный (рис. 3.2).

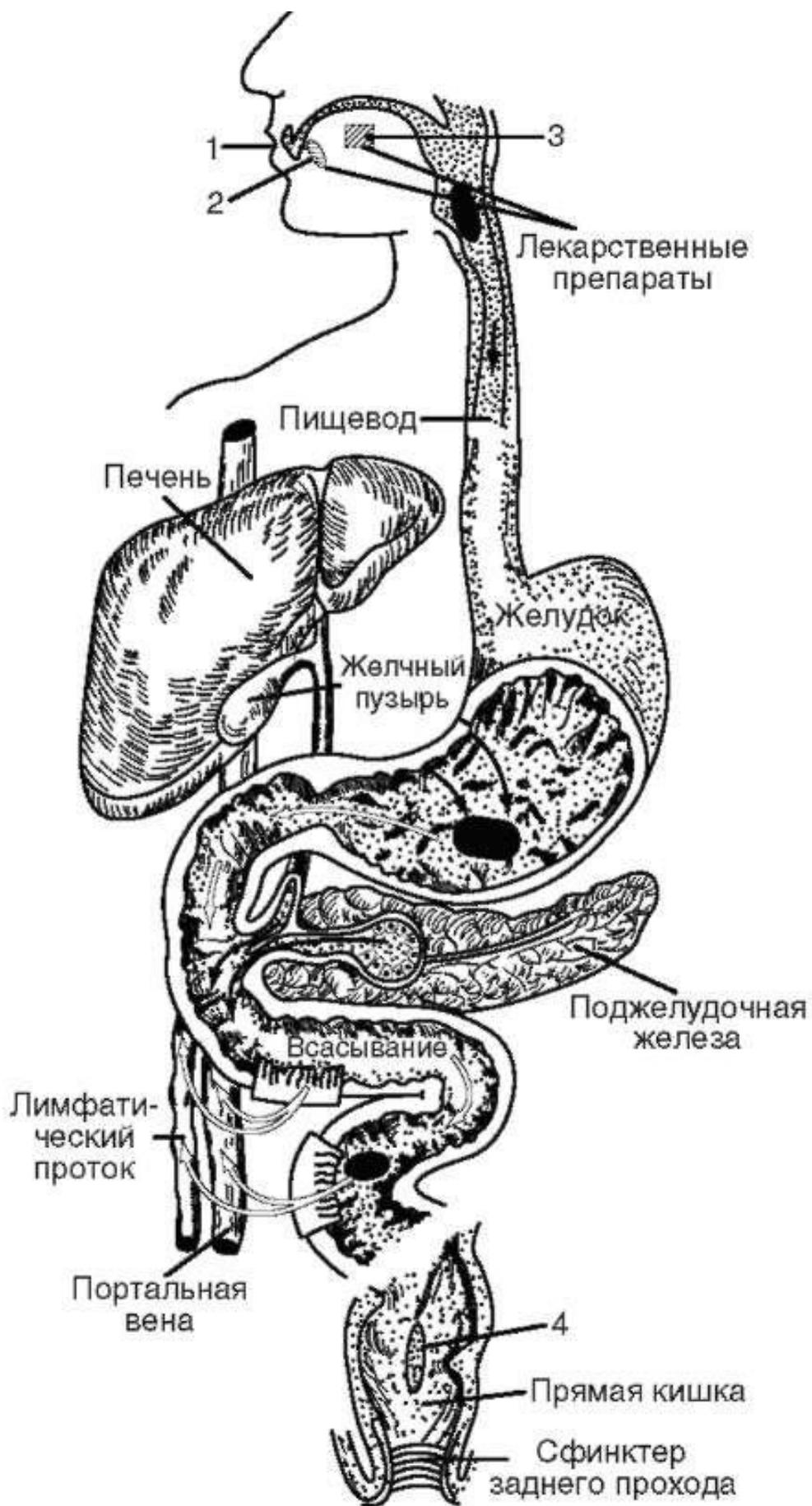


Рис. 3.1. Энтеральные способы введения лекарственных средств: 1 - внутрь (перорально) - через рот; 2 - сублингвально - под язык; 3 - трансбуккально - защежно; 4 - ректально - в прямую кишку

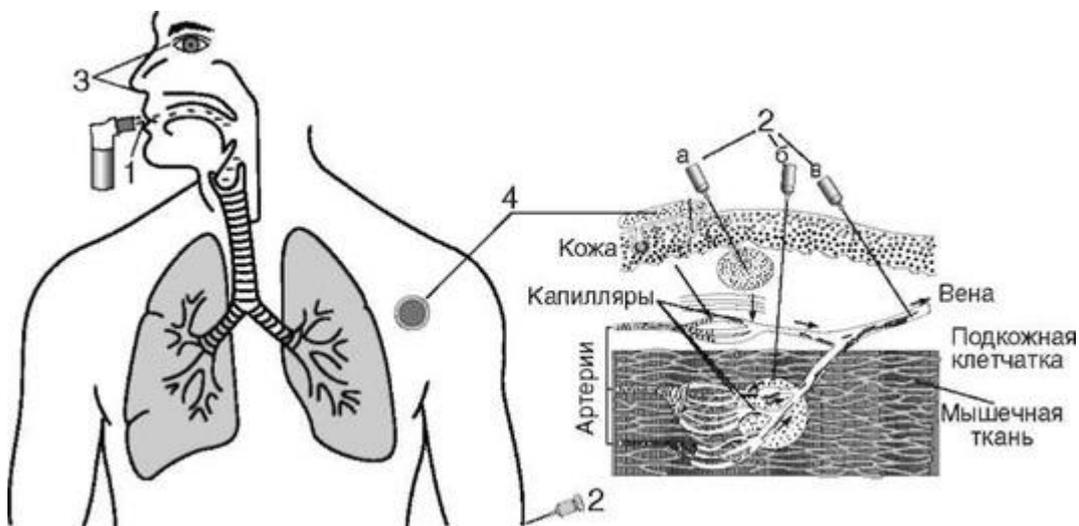


Рис. 3.2. Парентеральные способы введения лекарственных средств: 1 - ингаляционный; 2 - инъекционный: а - под кожу, б - в мышцу, в - в вену; 3 - внутривенный: г - конъюнктивный, д - интраназальный; 4 - накожный

Путь введения оказывает большое влияние на продолжительность действия ЛС. При энтеральном пути введения продолжительность действия ЛС увеличивается по сравнению с парентеральным. Эффективность ЛС также связана с путем введения. При введении в организм одной и той же дозы ЛС эффективность его фармакотерапевтического действия будет в 5-10 раз больше при внутривенном способе введения.

Наиболее распространенный, удобный и простой способ введения ЛС в организм - внутрь (перорально). Внутрь можно ввести различные лекарственные формы: твердые (таблетки, порошки, капсулы) и жидкие (настои, отвары, растворы и др.). Данный способ введения не требует стерилизации и в связи с этим нет необходимости в специальной подготовки медицинского персонала. При введении внутрь всасывание ЛВ происходит на большой площади кишечника (более 120 м²), что при интенсивном кровообращении дает возможность быстро всасываться лекарственным веществам (15-20 мин) и оказать необходимый фармакологический эффект. Прием внутрь удобен при длительном лечении хронических болезней. Очень важно при приеме внутрь предупредить возможное разрушение и видоизменение ЛС в желудке и кишечнике. Многие ЛС покрывают кишечнорастворимыми оболочками во избежание контакта с агрессивной кислой средой желудка. При введении внутрь ЛВ иногда взаимодействуют с компонентами пищи, что может изменять степень всасывания из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Некоторые ЛС для получения очень быстрого терапевтического эффекта вводят в организм сублингвально (под язык). Легкорастворимые таблетки, растворы, капли (на кусочке сахара) держат во рту до их полного рассасывания (около 15 мин). Освобождающееся при этом лекарственное вещество всасывается в систему верхней полой вены и попадает в общий кровоток, минуя ЖКТ и печень. Под языком обильное кровоснабжение, поэтому ЛВ быстро и хорошо всасываются, эффект наступает через 1-2 мин. Так, при приступах стенокардии сублингвально вводят нитроглицерин. Болеутоляющее средство бупренорфин выпускают в подъязычных таблетках под торговым названием Эднок[®]. Недостатком такого пути введения считают небольшую всасывающую поверхность слизистой оболочки полости рта, поэтому способ применим для очень активных ЛВ без раздражающего действия или неприятного вкуса. С появлением новых инновационных лекарственных форм стало возможным применять ЛС трансбуккально (защечно), что обеспечивает их пролонгированный эффект и постоянную концентрацию в крови. Рассасывающие пленки, защечные пластыри или буккальные таблетки,

апликации, содержащие липофиль-ные неполярные вещества, хорошо всасываются через слизистую оболочку полости рта путем пассивной диффузии. Действие суста-букала* проявляется через 3-5 мин и продолжается до 6 ч. Другими примерами ЛС служат защежный мукоадгезивный пластырь тербу-талин[®], Лорасепт*, таблетки защежные Грамицидин С и др.

В медицинской практике ЛС часто вводят ректально (через прямую кишку). Всасываясь в ней, ЛВ попадает в геморроидальные вены и затем в общий кровоток, минуя печень, что особенно важно при назначении ЛС, разрушающихся в печени. Ректальный способ введения ЛВ обеспечивает максимальную биодоступность и быстроту фармакологического эффекта. Для введения ЛС ректальным путем используют суппозитории и микроклизмы. Способ более удобен по сравнению с пероральным способом, при назначении лекарств маленьким детям. К недостаткам ректального способа введения относят неудобство введения. Также необходимо учитывать, что прямая кишка не вырабатывает пищеварительных ферментов, поэтому в ней будут плохо всасываться высокомолекулярные ЛВ белковой, жировой и полисахаридной структуры.

Инъекционный способ введения обеспечивает быстроту действия, максимальную биодоступность ЛВ и не зависит от состояния больного. Наиболее часто его используют в стационарных условиях. Лекарства вводят с помощью шприцев, одноразовых систем для инфузий, специализированных шприц-ампул, шприц-тюбиков и с помощью безыгольных инъекторов. Различают подкожные (п/к), внутримышечные (в/м), внутривенные (в/в), внутриартериальные (в/а) инъекции. ЛВ можно вводить эндолумбально, внутрикостно и др.

Самым быстрым по скорости наступления эффекта является внутривенный способ введения, поэтому его часто используют в практике неотложных состояний, в случаях, когда невозможно ввести ЛС другим способом. Внутривенно можно вводить только стерильные, прозрачные растворы. В некоторых случаях допускают небольшое содержание спирта или пропиленглико-ля. Недопустимо введение в вену масляных растворов, взвесей и растворов с пузырьками воздуха. Иногда прибегают к длительному внутривенному введению ЛВ малыми порциями (капельный метод, инстилляционно), чтобы обеспечить постоянную его концентрацию в крови. При введении в организм одной и той же дозы ЛС эффективность будет в 5-10 раз больше при внутривенном введении, по сравнению с приемом внутрь.

Значительно чаще применяют подкожный и внутримышечный способы введения ЛС, которые обеспечивают сравнительно точную дозировку и быстрое поступление ЛВ в общий кровоток. В подкожную жировую клетчатку вводят обычно водные или масляные растворы, а внутримышечно - растворы и взвеси. Подкожно и внутримышечно не рекомендуют вводить ЛВ, вызывающие некроз или раздражение тканей. Следует отметить, что мышечная ткань менее чувствительна к раздражающим агентам, чем подкожная клетчатка. Внутримышечно иногда вводят взвеси труднорастворимых и медленно рассасывающихся ЛС с целью обеспечения длительного (продолжительного) действия. Например, бицил-лин-3* (комбинированный препарат солей бензилпенициллина) после внутримышечного введения рассасывается в течение 1 или 4 недель.

Больной, как правило, не в состоянии самостоятельно сделать себе инъекцию, поэтому введение ЛС инъекционным способом требует специально обученного медицинского персонала. При неквалифицированном парентеральном введении могут возникать осложнения: тромбоз вен, эмболия, гематомы, некроз тканей, может развиться болевой синдром. В группах риска и при нарушении герметичности упаковки одноразового шприца возможен перенос инфекции (сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатита и др.).

В последнее время получило распространение внутриартериальное введение ЛС. Таким путем вводят некоторые противомикробные и противоопухолевые средства, так как ЛС вводят непосредственно в артерию, кровоснабжающую данный орган.

Ингаляционный способ введения (от лат. *inhalare* - вдыхать) - введение ЛС с вдыхаемым воздухом. Таким путем можно вводить газы, пары летучих веществ, аэрозоли, мелкодисперсные порошки. Стенки легочных альвеол имеют очень густую сеть кровеносных капилляров, в совокупности представляя большую поверхность, поэтому всасывание ЛВ через легкие происходит очень быстро. При ингаляционном введении ЛС нужно помнить, что только газы, пары и аэрозоли с мелкими частицами доходят свободно до альвеол. Крупные частицы аэрозоля оседают в трахее и бронхах по пути к альвеолам. Ингаляционный способ введения позволяет создать высокую концентрацию ЛВ на месте введения, что наиболее удобно для лечения бронхолегочных заболеваний и купирования приступов, например, бронхиальной астмы.

Иногда ЛС вводят непосредственно в определенную полость, где развивается патологический процесс (полость брюшины, плевры, гайморовые полости, мочевого пузыря, матку, сустав, спинномозговой канал), или в патологические очаги в тканях. Такой путь введения называют внутрисполостным, к нему относят конъюнктивный, интраназальный, внутривлагалищный, внутривагинальный, внутрибрюшинный, интрастернальный, интратрахеальный, интравентрикулярный, интратекальный и другие методы введения. Способ введения ЛС может быть самым разнообразным, как и применение лекарственных форм, от инъекций до введения капель в нос или глаз, мазей для носа, глазных пленок.

Накожно ЛС наносят путем втирания в кожу специальных мазей, линиментов, паст или путем прикрепления пластырей. ЛС можно вводить трансдермально (от греч. *derma* - кожа) через кожу. Иногда ионизированные ЛВ вводят с помощью электрофореза или ионофореза. Прохождение ЛВ через кожу происходит под воздействием слабого электрического поля. В некоторых случаях ЛС имплантируют в таблетки под кожу через разрез. Лекарственные препараты в таких случаях рассасываются очень медленно, в течение 3-5 мес, а иногда сроки увеличиваются до нескольких лет. Таким путем вводят, например, гормональные препараты при недостатке в организме гормонов или с целью контрацепции, а также средства для лечения алкоголизма и наркомании. В последнее время широкое распространение получили трансдермальные терапевтические системы. С их помощью возможно длительно поддерживать постоянную концентрацию действующих веществ в плазме крови, например депонит 10* (нитроглицерин), нитро-дур^с, дюротексик* (фентанил), никотинелл^с, транстек* (бупренорфин) и др.

3.2. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Строение мембраны клетки объясняет закономерности транспорта лекарственных веществ через живые биологические структуры. Общие свойства мембран, механические и биоэлектрические, обеспечивают проницаемость, участие в метаболических процессах и барьерную функцию.

Клеточная мембрана представляет собой двуслойную белко-во-фосфолипидную структуру. Фосфолипидная основа биологической мембраны состоит из «частокола» молекул фосфолипидов, ориентированных таким образом, что гидрофобные их участки обращены внутрь мембраны друг к другу, а гидрофильные - наружу. Мембранные белки могут примыкать к фосфолипидной основе мембран, погружаться в нее или пронизывать насквозь. Белки мембраны имеют разные размеры и подвижность. Мембраны клеток на внешней поверхности несут положительный заряд, но присутствие мукополисахаридного покрова сообщает клеточной поверхности отрицательный заряд.

Всасывание - процесс перехода ЛВ из места введения в кровь через клеточную мембрану.

Интегральным показателем процесса всасывания являются фармакологический эффект и концентрация ЛВ в крови.

Всасывание лекарственных веществ осуществляется по физико-химическим и физиологическим механизмам (рис. 3.3).

3.2.1. Основные механизмы всасывания

3.2.1.1. Пассивная диффузия

Большинство ЛВ проникают через биологические мембраны в направлении градиента концентрации (из зоны высокой в зону низкой концентрации) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрация не станет одинаковой. Диффузия является пассивным процессом и не нуждается в энергии.

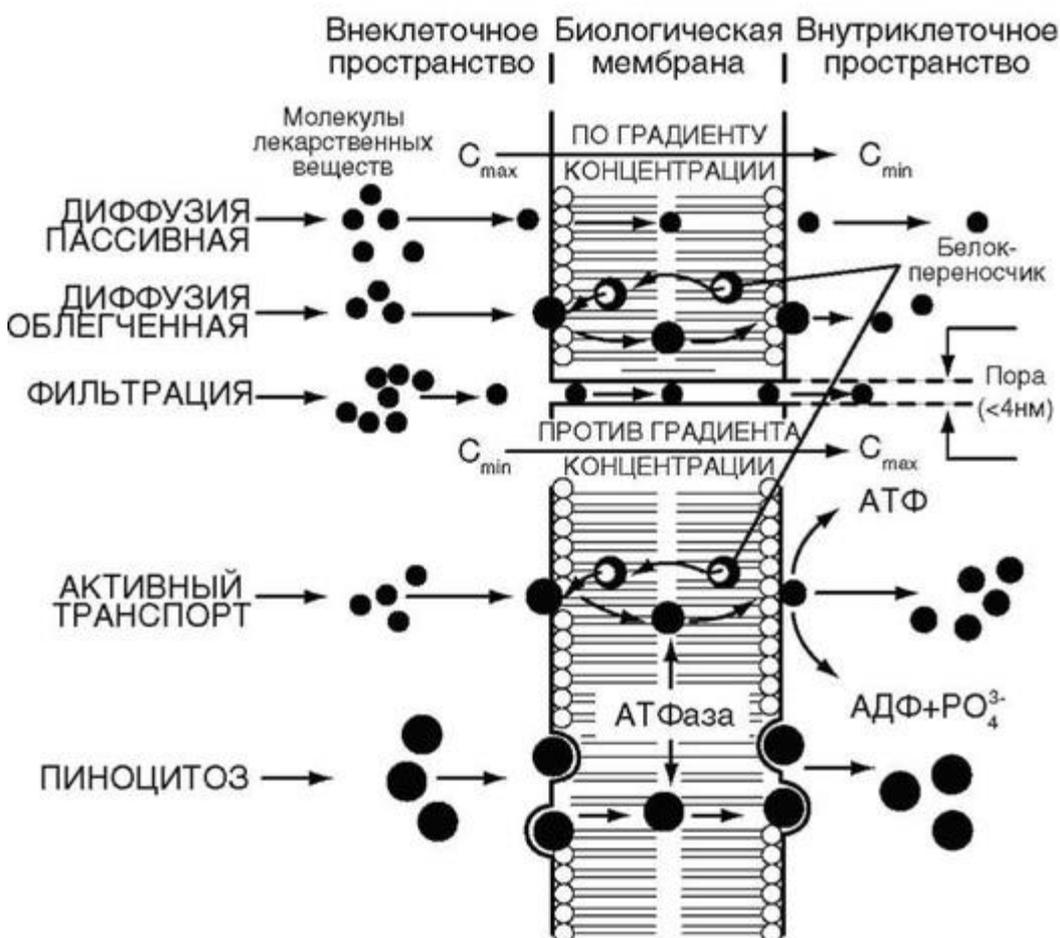


Рис. 3.3. Основные механизмы всасывания лекарственных веществ

3.2.1.2. Облегченная диффузия

ЛВ соединяется с белком-переносчиком, который переносит ЛВ в кровь, сам транспортный белок остается внутри мембраны. Процесс идет без затраты энергии, по градиенту концентрации.

3.2.1.3. Фильтрация

Проникновение ЛВ через поры в мембранах клеток и стенке сосудов. Путь проникновения ЛВ ограничен размерами пор в мембране и их числом. Проникновение катионов и анионов через каналы затруднено в связи с наличием заряда на мембране клеток.

3.2.1.4. Активный транспорт

Для процесса характерно наличие специфического белка-переносчика. Лекарственное вещество соединяется со специальным белком-переносчиком, который активно транспортирует его из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией. Процесс перехода лекарственного вещества идет против градиента концентрации и сопровождается затратой метаболической энергии. С помощью активного транспорта происходят всасывание лекарственных веществ в кишечнике, их распределение в организме и выведение через почки.

3.2.1.5. Пиноцитоз

Частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Пиноцитоз - важный механизм поступления внутрь клетки питательных веществ (эндоцитоз) и выведения из клетки ненужных и вредных веществ (обратный пиноцитоз или экструзия). Пиноцитоз и экструзия требуют затраты энергии. Таким путем проникают в клетку сахарид окиси железа и комплексы железа, коллоидное золото, частицы угля и красители, белковые молекулы и крупномолекулярные лекарства.

3.2.2. Факторы, влияющие на процесс всасывания

Одним из факторов, влияющих на всасывание, является молекулярная масса ЛВ, в зависимости от которой реализуется тот или иной механизм всасывания. Большинство ЛВ имеет относительно низкую молекулярную массу, поэтому их основным механизмом всасывания является диффузия (пассивная и облегченная).

Значительное влияние на всасывание в кровь оказывают физико-химические свойства ЛВ.

Важным свойством, влияющим на скорость всасывания ЛВ, является их растворимость в воде и липидах (жирах). Согласно данным о фосфолипидной структуре клеточных мембран, вещества с большей липофильностью интенсивнее проникают через мембраны.

На всасывание влияет полярность ЛВ. Неполярные радикалы (метильная и фенильная группы) увеличивают липофильность соединений, а полярные радикалы (-COOH, -OH, -NH₂) повышают степень растворимости в воде, т.е. их гидрофильность. Вещества, растворимые в липидах, легко проникают в клетки тканей.

Важным условием для быстрого всасывания ЛВ является их нахождение в месте введения в неионизированном состоянии, что определяется константой диссоциации (рКа).

При снижении рН (снижении щелочности, повышении кислотности) возрастает процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает степень их всасывания из пищеварительного тракта в кровь. Всасывание веществ основного характера в кислой среде снижается. При увеличении рН (повышении щелочности, снижении кислотности) наблюдают противоположные эффекты.

Многие лекарства липофильного характера могут полностью всасываться в кровь через слизистую оболочку полости рта и оказывать резорбтивное действие. В желудке полного всасывания лекарств обычно не происходит. Вводимые внутрь, они всасываются главным образом в тонком кишечнике, т.е. в том отделе пищеварительного тракта, где всасываются и продукты гидролиза пищевых веществ, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями тонкого кишечника.

К другим факторам, влияющим на процессы всасывания ЛВ, относят лекарственную форму, путь введения, площадь всасывающей поверхности и интенсивность кровоснабжения на участке

всасывания. На всасывание ЛВ могут оказывать влияние возраст и пол пациента, беременность и заболевания органов всасывания.

3.3. ТРАНСПОРТ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

После попадания в кровь ЛВ транспортируются и распределяются в организме в соответствии с их физико-химическими свойствами и уровнем кровоснабжения органа, некоторые избирательно накапливаются (депонируются) в определенном органе. ЛВ в крови находятся в свободной форме (фармакологически активные молекулы) или в связанной форме с белками (альбуминами). В связанной форме препарат циркулирует в сосудистом русле и поступает в ткани лишь после диссоциации с альбуминами.

Процессы распределения и накопления ЛВ в определенных органах и тканях зависят от растворимости ЛВ в воде и липидах. Липофильные молекулы распределяются в тканях с большим содержанием жировой клетчатки, мозге, клеточных мембранах, а водорастворимые - в крови и лимфе. Многие ЛВ обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови (прежде всего к альбуминам). Связывание ЛВ с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия, что следует учитывать при дозировании таких ЛС, как пропранолол, хлорпромазин, фуросемид, диклофенак, дигитоксин, лозартан, связывающихся с белками плазмы крови на 90% и более. На процессы транспорта и распределения ЛВ влияют величина концентрации его в крови, скорость кровотока в тканях, а также способность ЛВ проникать через различные биологические барьеры, например гематоэнцефалический, плацентарный, гематоофтальмический. Гематоэнцефалический барьер состоит из эндотелиальных клеток капилляров сосудов мозга, базальной мембраны и глиальных клеток. Скорость прохождения ЛВ через барьер зависит от его растворимости в липидах. Липофильные вещества, например галотан, хлорпромазин, бупренорфин, легко проникают в мозг, а плохо растворимые в жирах вещества (тубокурарин^а, допамин, метоциния йодид и многие другие) почти не проникают в ткань мозга. Поступление ЛВ из крови матери в кровь плода зависит от проницаемости плацентарного барьера и, как правило, липофильности вещества. Именно поэтому при назначении ЛС в период беременности всегда необходимо тщательно анализировать их способность и характер возможного влияния на плод.

Биодоступность (F, %) отражает количество ЛВ, которое достигло системного кровотока относительно исходной дозы препарата в процентах.

При внутривенном введении биодоступность равна 100%. При других путях введения (даже при внутримышечном и подкожном) биодоступность никогда не достигает 100%.

Лекарственные средства, содержащие одни и те же ЛВ, но выпускаемые различными фармацевтическими фирмами, существенно различаются по терапевтической эффективности и по частоте возникновения и выраженности побочных эффектов, что зависит от различий в их биодоступности. В связи с этим возникло новое понятие - биоэквивалентность. ЛС называют биоэквивалентными в тех случаях, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма. В настоящее время существует много примеров биологически неэквивалентных ЛС, например кислота ацетилсалициловая (Россия); Аспирин^а (Bayer, Германия), Аспирин Упса^а (Франция) или препараты ранитидина: Ранитидин-Акри^а, Зантак^а, Зантин^а.

3.4. МЕТАБОЛИЗМ (БИОТРАНСФОРМАЦИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В организме, преимущественно в печени, лекарственные вещества подвергаются химическим изменениям. Некоторые лекарственные вещества могут подвергаться различным изменениям в ЖКТ, в крови, почках, легких и других органах (рис. 3.4).

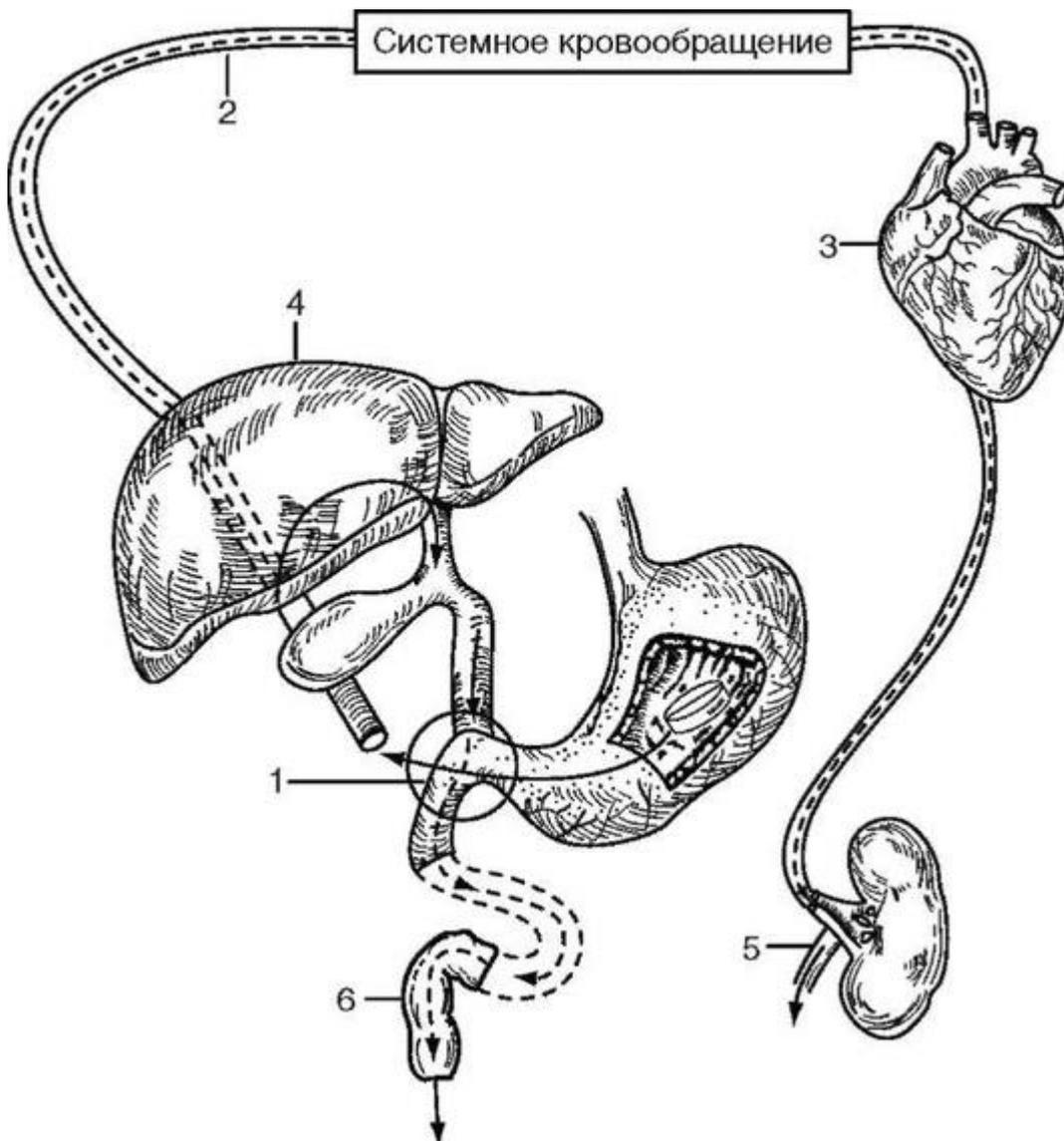


Рис. 3.4. Фармакокинетические процессы, характерные для сердечных гликозидов: 1 - всасывание - абсорбция и реабсорбция; 2 - транспорт с током крови; 3 - распределение - накопление в сердечной мышце; 4 - метаболизм - отщепление гликона и образование конъюгатов; 5 - выведение - экскреция через почки; 6 - выведение - экскреция через кишечник

Под метаболизмом понимают совокупность химических и биохимических превращений ЛС с образованием их метаболитов.

В результате метаболизма вещества становятся высокополярными, гидрофильными (водорастворимыми). Подобное изменение химической структуры ведет к изменению фармакологических свойств (как правило, уменьшение активности) и увеличению скорости выделения из организма с мочой. Часто биотрансформация лекарственных веществ снижает или сводит к нулю их фармакологическую активность. Однако в некоторых случаях химические реакции превращают инертное вещество (пролекарство) в высокоактивное соединение.

Метаболические реакции, протекающие в микросомах печени, катализируются ферментами эндоплазматического ретикулу-ма. Ферменты, участвующие в микросомальных метаболических реакциях, являются мембранными белками и локализованы на цитоплазматической поверхности

эндоплазматического ретику-лума. В сложной оксигеназной системе в качестве переносчика электронов участвует система цитохромов P-450. Известно много изоформ цитохрома P-450, каждая из которых может метаболизи-ровать несколько групп ЛС: анальгетики, антигистаминные, антидепрессанты, гипотензивные, снотворные, седативные и др.

Немикросомальные ферменты локализованы в цитозоле или митохондриях других органов. Их также можно разделить на неспецифические и специфические. К неспецифическим относят оксидазы, редуктазы, трансферазы, гидролазы. К специфическим относят моноаминоксидазу (МАО), катехол-О-метилтрансферазу, инсулиназу, алкогольдегидрогеназу и др.

Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: метаболическую трансформацию (несинтетические реакции) и конъюгацию (синтетические реакции).

3.4.1. Несинтетические реакции метаболизма

К несинтетическим реакциям метаболизма относятся: окисление, восстановление и гидролиз.

3.4.1.1. Окисление

Окислению подвергаются этанол, фенобарбитал, мепро-тан и другие вещества. Окислительному дезаминированию подвергаются, например, симпатомиметические амины (эфедрин).

Микросомальное окисление обеспечивает первую фазу метаболизма большинства гидрофобных ЛС.

3.4.1.2. Восстановление

Восстановление происходит при насыщении двойных связей, превращении нитрогрупп в аминогруппы ($-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$).

Восстановление характерно для пропранолола, фенамина^р, изониазида.

3.4.1.3. Гидролиз

Гидролизу подвергаются сложные эфиры (прокаин, сердечные гликозиды). Гидролиз (омыление) иногда связан с деятельностью специальных ферментов эстераз.

3.4.2. Синтетические реакции метаболизма

В основе синтетических реакций лежит процесс соединения (конъюгация) лекарственных веществ с эндогенными субстратами: аминокислотами (глицином, глутатионом, глутамином, глюкуроновой кислотой и др.) и остатками функциональных групп (метильным, ацетильным, карбоксильным, аминным, сульфатным) и др.

К синтетическим реакциям относят реакции конъюгации: аце-тилирования, метилирования, глюкуронизации, глютанизации и др.

3.4.2.1. Ацетилирование

При ацетилировании происходит присоединение ацетильной группы к молекулам ЛВ. Примером является ацетилирование некоторых сульфаниламидов или присоединение к холину с образованием ацетилхолина.

3.4.2.2. Образование эфирных сульфатов

Взаимодействие гидроксильных ОН-групп с бисульфатом и образование группы $-\text{O}-\text{SO}_2\text{OH}$. Таким путем метаболизируются глюкокортикоиды (ГК).

3.4.2.3. Образование глюкуронидов

Взаимодействие фенольной или спиртовой группы с глюкуроновой кислотой. Такие соединения образуют хлорамфеникол, морфин, норэпинефрин. Реакция происходит в печени, почках и слизистых оболочках кишечника.

В организме может одновременно происходить несколько описанных выше реакций. Например, соединения фенола могут связываться либо с сульфатом, либо с глюкуроновой кислотой. Хлоралгидрат в организме и окисляется, и восстанавливается, а затем соединяется с глюкуроновой кислотой. ЛС, имеющие в своей структуре реакционно способные группы -ОН, -СООН, -NH₂, -SH и другие, могут вступать сразу во вторую фазу - реакции конъюгации. Способность организма метаболизировать ЛВ может изменяться при патологии печени, под влиянием других ЛВ, курения, алкоголя и др. Для обозначения повышения активности ферментов используют термин «индукция ферментов». Ускоряется метаболизм вводимых ЛВ, ускоряется их выведение и, как правило, понижается фармакологический эффект. Понижение активности ферментов развивается при «ингибировании ферментов», что характеризуется замедлением метаболизма ЛВ, экскреции и удлинением (иногда усилением) фармакологического эффекта, а в некоторых случаях появлением отрицательных (токсических) реакций. «Индукторами» микросомальных ферментов печени являются производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал), рифампи-цин, карбамазепин; «ингибиторами» - циметидин, хлорамфеникол (левомицетин*), кетоконазол, эритромицин.

Метаболизм ЛВ контролируется и регулируется генетическими механизмами через ферментные системы. Наследственные изменения ферментных систем могут существенно изменить биотрансформацию лекарств, приведя к извращению реакции организма на введение препаратов. Фармакогенетика - наука, изучающая генетически обусловленные реакции организма в ответ на введение ЛС. В результате наследственных изменений ферментных систем (дефицит или избыток фермента) происходит снижение или усиление фармакологического эффекта, а в некоторых случаях развивается патологический процесс. Так, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у коренных жителей Африки и бассейна Средиземного моря приводит к острому гемолизу крови при приеме таких препаратов, как хинин, нитраты, сульфаниламиды, хлорамфеникол, аминосалициловая кислота и др. Другим примером может служить разная способность ацетилировать ЛВ, зависящая от активности фермента 11-ацетилтрансферазы у разных народностей: быстрые процессы ацетилирования у японцев, эскимосов, а медленные у шведов, египтян. Все это необходимо учитывать при рекомендации к приему сульфаниламидных препаратов, изониазида и других ЛС, подвергающихся ацетилированию. При наследственной недостаточности метгемоглобинредуктазы резко возрастает токсичность нитратов, проявляющаяся одышкой, головной болью, учащенным сердцебиением и негативной симптоматикой. Врожденную индивидуальную непереносимость лекарственных средств, обусловленную отсутствием или снижением активности ферментов либо отсутствием систем обезвреживания определенных химических групп введенных лекарственных веществ или образующихся метаболитов, называют идиосинক্রазией. Знание фармакогенетических особенностей конкретного больного позволяет предотвратить нежелательные, а порой и опасные последствия в ответ на введение давно используемых препаратов.

3.5. ВЫДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Под экскрецией (от лат. *excretum* - выделение) понимают различные пути выделения ЛВ и их метаболитов из организма (с калом, мочой, с выдыхаемым воздухом, потом, слюной, слезной жидкостью). Основным путем выведения ЛВ и метаболитов являются почки. Для оценки

скорости выведения ЛВ с мочой используют показатель почечного клиренса, который отражает скорость очищения плазмы крови от ЛВ в единицу времени (мл/мин). Кровь, попадая в почки, фильтруется в клубочках от находящегося в ней в свободном состоянии ЛВ. В процессе прохождения через канальцы липофильные ЛВ реабсорбируются (обратно всасываются), а полярные, гидрофильные метаболиты выводятся с мочой. В клинической практике для определения режима дозирования используют показатель периода полуэлиминации ($T_{1/2}$), который показывает время (часы или минуты) снижения концентрации ЛВ в крови в 2 раза (50%). Например: $T_{1/2}$ дигоксина 165 ч, сульфалена 65 ч, ампициллина 1 ч, ацетилхолина, эpineфрина 2-3 мин. На выделение ЛВ оказывают влияние многие факторы, среди них молекулярная масса, концентрация вещества в крови и моче, pK_a , растворимость в воде и липидах, pH мочи, почечный и печеночный кровоток и др. В тех случаях, когда лекарственное вещество связано с белком, оно не может фильтроваться в почечных клубочках, так как их интегральная молекулярная масса (м.м.) более 70 000. В почечных клубочках фильтруются только те вещества, м.м. которых ниже 10 000. При повышении pH мочи (моча приобретает большую щелочность) вещества кислого характера ионизируются и лучше выводятся из организма, а препараты со свойствами оснований подвергаются меньшей ионизации, легче становятся липофильными и их реабсорбция усиливается. Растворимые в воде (гидрофильные) вещества и их метаболиты выделяются (элиминируются) (от лат. *eliminare* - изгонять) в основном почками. При отравлениях для ускорения удаления токсического вещества из организма необходимо усилить диурез введением мочегонных препаратов. Через легкие выделяются газообразные и летучие вещества (эфир, хлороформ, этанол). Молочные железы выделяют с молоком различные водорастворимые и жирорастворимые вещества (снотворные, этанол, морфин, сульфаниламиды, многие антибактериальные препараты), что следует учитывать при назначении ЛС женщинам в период лактации. Многие ЛС (антибактериальные группы пенициллинов, тетрациклинов, сердечные гликозиды из наперстянки) выделяются через желчь, что необходимо учитывать при назначении ЛС, обладающих токсическим действием на печень, и больным с ее заболеванием. ЛВ, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта (фталилсульфатазол, сульфанидин, натрия сульфат), выделяются с каловыми массами. Через потовые и сальные железы выделяются в небольших количествах жирорастворимые вещества (йод, бром, салицилаты).

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамика - раздел фармакологии, изучающий особенности влияния ЛВ на организм (типы и виды действия), их механизмы и локализацию действия, побочные и токсические эффекты, а также зависимость действия ЛВ от различных условий и факторов.

4.1. ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рациональное лечение должно предусматривать устранение причины болезни (особенно при инфекционных заболеваниях), усиление защитно-приспособительных и компенсаторно-приспособительных реакций и одновременное угнетение патогенетических болезнетворных механизмов развития болезни. Данные принципы лежат в основе 5 основных видов (типов) фармакотерапии: этиотропной, направленной на устранение причины возникновения болезни (от греч. *aitia* - причина); патогенетической, направленной на коррекцию механизмов развития болезни (от греч. *pathos* - страдание и *genesis* - происхождение); заместительной, направленной на восполнение недостающих эндогенных веществ в организме; общестимулирующей, направленной на активацию защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов организма; симптоматической, направленной на устранение внешних проявлений болезни (симптомов, например, боли или температуры).

Соответственно ЛС можно разделить на этиотропные, патогенетические, симптоматические, общестимулирующего действия (неспецифической терапии) и ЛС заместительной терапии.

Этиотропные ЛС - антибактериальные и синтетические химиотерапевтические препараты (например, тетрациклины, фтор-хинолоны, сульфаниламиды), угнетающие жизнедеятельность патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания. К этой группе относят также антитоксины, образующие комплексы с некоторыми ядовитыми химическими соединениями.

К патогенетическим фармакотерапевтическим ЛС относят кар-диотонические средства, восстанавливающие ослабленную при сердечной недостаточности деятельность сердца, антидепрессанты, устраняющие подавленное, угнетенное, тоскливое настроение или уменьшающие выраженность данного расстройства. Следует подчеркнуть, что наибольшую часть имеющихся ЛС применяют для патогенетической терапии (антигипертензивные, диуретические, антиаритмические, гепатопротекторы, слабительные, желчегонные, урикозурические, анксиолитики и многие другие).

Симптоматические ЛС полностью устраняют или ослабляют отдельные симптомы, внешние признаки болезни, но не влияют на причины или патогенез развития болезни. Например, с помощью метамизола натрия (анальгин*) исчезает головная или зубная боль, ацетаминофен (парацетамол) снижает повышенную температуру тела.

Заместительные ЛС, как следует из названия, возмещают при отсутствии или уменьшении содержания в организме естественных компонентов. В данную группу входят лекарственные препараты гормонов, ферментов, кровезаменители, витамины, минеральные компоненты и т.п. Средства неспецифического стимулирующего действия применяют при болезнях, сопровождающихся общей слабостью, низким артериальным давлением, пониженной умственной и физической работоспособностью. К ним относят общетонизирующие средства (препараты женьшеня, элеутерококка, пантокрин и др.), биогенные стимуляторы (препараты алоэ, прополиса, солкосерила* и др.) и многочисленные биологические активные добавки к пище.

4.2. ТИПЫ И ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для лекарственных веществ характерны специфические типы фармакологического действия: обратимое, необратимое, возбуждающее и угнетающее. При поступлении в организм лекарственных веществ между ними и чувствительными структурами организма возникает несколько типов межмолекулярных химических связей. Возникающий тип межмолекулярной химической связи определяют полярностью и пространственным строением вещества. Мерой прочности возникающих связей является энергия связи, выраженная в количестве энергии (ккал), необходимой для ее разрыва, отнесенном к 1 молю вещества. Прочность ковалентной связи составляет 100-300 ккал/моль, водородной связи 2-5 ккал/ моль. От прочности связи зависит продолжительность фармакологического действия. Менее прочные связи между ионами, имеющими разные заряды, или в результате электростатического притяжения или гидрофобного взаимодействия. Таким образом, если ЛВ связывается с чувствительными структурами организма при помощи ионных, вандерваальсовых, водородных или гидрофобных сил, его действие будет непродолжительным с обратимым типом действия. Именно поэтому некоторые ЛС действуют непродолжительно, в течение нескольких минут (эпинефрин, трепирия йодид, нитроглицерин). Действие других более продолжительно, измеряется часами или сутками (метамизол натрия, атропин, сульфален). Наиболее прочные - ковалентные связи, образующиеся по обменному или донорно-акцепторному механизму между двумя атомами за счет общей пары электронов. Возникновение таких связей характерно при действии на организм солей тяжелых металлов, бактерицидных химиотерапевтических средств и необратимых ингибиторов холинэстеразы и др. Такие лекарства обладают необратимым типом действия. Необратимое действие выражено также в глубоких структурных нарушениях клеток и в их гибели, например, при прижигании бородавок ляписом белым* (нитрат серебра).

Возбуждающий и угнетающий типы действия являются результатом взаимодействия лекарств с клетками и внутриклеточными образованиями тканей и органов, при которых возникает стимуляция или блокирование (ингибирование) различных рецепторов. Примерами возбуждающего типа действия могут быть эффекты психостимуляторов ЦНС (кофеин), адреномиметиков (фенилэфрин), аналептиков (сульфокамфокаин*), слабительных (бисако-дил). Примерами угнетающего типа действия могут служить эффекты миорелаксантов (пипекурония бромид*), антигипертензивных (каптоприл), снотворных (нитразепам), холиноблокаторов (пирензепин). Обратимость, необратимость возбуждающего или угнетающего типа действия ЛВ зависят: от режима дозирования ЛС, величины принимаемой дозы, частоты и длительности курсового применения.

Возможны различные виды фармакологического действия лекарств в зависимости от их свойств и природы происхождения, локализации действия.

По степени выраженности фармакологического эффекта и клинического проявления различают главное и побочное действие ЛС.

Главное действие - основное действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Например, главное действие клонидина (клофелина*) - гипотензивное, для морфина характерно обезболивающее действие, дротаверин (но-шпа*) обладает спазмолитическим действием. Наряду с главным у многих лекарственных препаратов проявляется побочное действие, которое может быть как положительным, так и отрицательным. Например, кислота ацетилсалициловая обладает двумя главными действиями - противовоспалительным и антиагрегантным, в зависимости от основного показания к применению. Другие виды его фармакологического действия (анальгезирующий,

жаропонижающий) будут *побочными положительными*. *Побочным отрицательным действием* при любом назначении будет *язвеногенное действие* (язвение ЖКТ). У морфина - угнетение дыхания, у клонидина - психические расстройства.

В зависимости от пути введения и локализации фармакологических эффектов различают резорбтивное, местное, рефлекторное действия.

Резорбтивное действие (от лат. *resorbio* - всасывание) развивается после всасывания в кровь и распределения по всему организму. Так действуют многие ЛВ: снотворные, анальгетики, гипотензивные и др.

Местное действие развивается при непосредственном контакте лекарства с тканями организма, например с кожей, слизистыми оболочками. К местному действию относят и реакцию тканей (подкожной клетчатки, мышц и др.) на инъекцию лекарств.

Так действуют раздражающие, местноанестезирующие, вяжущие, прижигающие и другие препараты. Следует помнить, что при местном действии лекарств, особенно раздражающих, возбуждаются нервные рецепторы, и посредством нервной системы действие может распространяться на другие органы или на весь организм.

Рефлекторное действие развивается на расстоянии от места первоначального контакта веществ с тканями, с участием всех звеньев рефлекторной дуги. Например, действие паров аммиака при обмороке. При вдыхании раздражаются чувствительные рецепторы слизистой оболочки носа, возбуждение по центростремительным нервам передается в ЦНС, обратно по центробежным нервам до легких и сосудов, восстанавливается дыхание, сознание, повышается артериальное давление.

В зависимости от механизма связывания лекарств (активных метаболитов) с рецепторами или мишенями действие ЛС может быть прямым, косвенным (опосредованным или вторичным), избирательным (селективным), преимущественным, неизбирательным (общим).

Прямое действие оказывают препараты, прямо воздействующие на рецепторы. Например, адреномиметические средства (эпи-нефрин, фенотерол) непосредственно стимулируют адренорецепторы, адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, доксазозин) их блокируют, препятствуя действию на рецепторы медиатора норадреналина и других катехоламинов, циркулирующих в крови; холиномиметические средства (пилокарпин, ацелидин) стимулируют периферические М-холинорецепторы мембран эффекторных клеток и вызывают такие же эффекты, как и при раздражении вегетативных холинергических нервов; холиноблокирующие средства (атропин, бускопан, пирезепин[®]) блокируют М-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина.

Косвенное действие возникает как следствие влияния лекарственного вещества, вторично, опосредованно при формировании конкретного фармакологического эффекта. Например, симпатолитики (резерпин) нарушают синтез и высвобождение медиатора из пресинаптической мембраны. Антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат) ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу, препятствуя энзиматическому гидролизу медиатора ацетилхолина. Диуретический эффект сердечных гликозидов (кардиотонических средств) связан с повышением работы сердца, улучшением кровообращения и нормализацией функции почек.

Избирательное действие лекарственных веществ обусловлено их сродством к рецептору или органу и зависит от химической структуры биологически активного вещества, от наличия в его структуре определенных функциональных групп. Например, сердечные гликозиды избирательно влияют на сердечную мышцу, окситоцин - на гладкую мускулатуру матки, сальбутамол избирательно влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов и матки.

Неизбирательным действием обладают адреномиметик эпинефрин (связывается со всеми адренергическими рецепторами), антихолинергические средства атропин, платифиллин (блокируют все типы М-холинорецепторов неизбирательно).

Общим действием обладают общетонизирующие средства (адаптогены). Средства для наркоза или общие анестетики (галотан, натрия оксибутират) обладают общим обратимым угнетающим действием на клетки ЦНС.

Преимущественное действие - один и тот же препарат действует на различные рецепторы, но более выраженный фармакологический эффект связан с влиянием на определенный рецептор. Например, изопреналин (изадрин*) влияет на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Однако преимущественное его действие связано с β_2 -адрено-рецепторами бронхов.

Центральное действие ЛС - направлено на ЦНС (центральную нервную систему), таким действием обладают психотропные ЛС, наркотические анальгетики, средства для наркоза и др. *Периферическое действие* связано с воздействием непосредственно на печень, почки, сердце, сосуды или через эфферентные нервы, иннервирующие внутренние органы и скелетную мускулатуру.

4.3. НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ (ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ) ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ НА ОРГАНИЗМ

Наряду с основными лечебными фармакологическими эффектами ЛС нередко могут оказывать отрицательные (нежелательные) действия на организм больного. Как правило, нежелательные проявления обусловлены передозировкой лекарств, неправильным режимом дозирования или введения, длительным приемом или резкой отменой препарата, патологией органов выведения и т.п. Различают несколько видов нежелательных действий лекарств.

Местное нежелательное действие проявляется при прямом контакте ЛВ или средства, обладающего раздражающим действием, с кожей, подкожной жировой клетчаткой, слизистыми оболочками. Так, хлорпромазин (нейролептическое средство) оказывает раздражающее действие в месте введения, для устранения которого препарат выпускают в драже.

Ульцерогенное действие проявляется раздражением и эрозивными поражениями слизистой оболочки, уменьшением выработки защитного слоя (муцина, слизи) и защитных факторов (бикарбонатов, РgE₁). Эрозивно-язвенные поражения и кровотечения возникают при приеме некоторых ЛС - ГК, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Дисбактериоз - нарушение подвижного равновесия состава естественной микрофлоры, в норме заселяющей слизистые оболочки ЖКТ, влагалища. Дисбактериоз - клиничко-лабораторный синдром, сопутствующий острым и хроническим заболеваниям органов пищеварения, возникающий на фоне длительной антибактериальной терапии, употребления алкоголя и других неблагоприятных условий. Наблюдают качественные и количественные изменения состава микробных ассоциаций, нарушается антагонистическая активность микрофлоры, начинают активно развиваться условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

Индивидуальная несовместимость организма с ЛС может быть врожденной или приобретенной, проявляться в двух формах. Идиосинкразия - врожденная индивидуальная непереносимость ЛВ. Она обусловлена отсутствием или снижением активности ферментов, разрушающих определенные химические группы. Идиосинкразия возникает при первом приеме вещества. Например, врожденная аномалия фермента псевдохоллинэстеразы удлиняет миорелаксирующее действие суксаметония йодида. Наследственная недостаточность глюкозо-6-фосфатгидрогеназы эритроцитов может вызвать гемолиз эритроцитов при использовании салицилатов, нитрофуранов, сульфаниламидов, антипсихотических средств. Часто при идиосинкразии

появляются симптомы, сходные с аллергической реакцией (покраснение, сыпь), но при идиосинкразии отсутствует реакция антиген-антитело.

Аллергические реакции - одни из наиболее часто встречающихся отрицательных видов действия лекарственных средств. Многие ЛС (антибактериальные препараты, сульфаниламиды, препараты инсулина и др.) при попадании в организм людей с повышенной чувствительностью приводят к образованию и накоплению специфических антител. При повторных введениях таких ЛС происходит их взаимодействие с антителами, в результате возникают аллергические реакции антиген-антитело. Лекарственная аллергия - приобретенная повышенная чувствительность организма к ЛВ, обусловленная иммунной реакцией. Она протекает в виде аллергических реакций по немедленному или замедленному типам. К аллергическим реакциям немедленного типа относят крапивницу, отек Квинке (ангионевротический отек), поллинозы, бронхиальную астму, сывороточную болезнь, лекарственный анафилактический шок. Они возникают через несколько минут (20-30 мин) после приема ЛВ, при повторных курсах терапии. Из аллергических реакций немедленного типа необходимо подробнее остановиться на анафилактическом шоке. Анафилактический шок - быстроразвивающаяся реакция организма на повторное введение ЛВ при повышенной чувствительности к данному ЛВ. Симптомы: боль за грудиной, отек гортани, спазм бронхов и удушье, снижение артериального давления (АД) и ослабление сердечной деятельности. Иммунологически опосредованную повышенную чувствительность организма к экзогенным или эндогенным антигенам называют сенсibilизацией (от лат. *sensibilis* - чувствительный). Аллергические реакции замедленного типа развиваются через 24-48 ч и более, после повторного введения ЛВ, к которому имеется сенсibilизация организма. К ним относятся: лекарственная аллергия, вызывающая цитотоксический эффект в виде дерматитов, васкулитов, флебитов.

К отрицательным видам действия относят также синдром отмены, который проявляется обострением заболевания при внезапной отмене ЛВ. Синдром отмены наблюдают после прекращения приема гормональных препаратов (инсулина, ГК), гипотензивного средства клонидин, адrenoблокатора пропранолола и некоторых психотропных средств.

Токсическое действие возникает при абсолютной или относительной передозировке ЛС, проявляется в значительном, иногда обратимом, нарушении функций отдельных органов или систем органов. Абсолютная передозировка бывает при повышении высших, суточных и курсовых доз, а относительная передозировка - при назначении средних (обычных) доз лицам с поражениями печени, почек, что сопровождается накоплением в организме средства (инактивация и выделение из организма замедляются). Хорошо известно токсическое действие стрептомицина, канамицина и неомицина на слуховой нерв.

Токсическое действие ЛВ, кроме общего и местного, подразделяют на органоспецифичное (нейро-, нефро-, гепато-, ото-токсичность и т.д.). При нейротоксическом эффекте повреждаются ткани нервной системы (ЦНС и периферической нервной системы). Примером нейротоксического действия является повреждающее ЦНС действие местного анестетика прокаина и близкого к нему по химической структуре антиаритмического препарата I класса прокаинамида. При их в/в введении возможно развитие головокружения, парестезии (неприятные ощущения, чаще в конечностях, проявляются онемением, покалыванием, жжением, «ползанием мурашек» и т.д.), двигательного возбуждения и т.д. Антибактериальный препарат для лечения больных туберкулезом циклосерин® может даже вызвать развитие психозов, галлюцинаций, псевдоэпилептических припадков. Другие противотуберкулезные препараты могут вызывать поражение периферических нервов, проявляющиеся нефритами. Нефротоксический эффект - повреждение клубочкового аппарата или канальцевой системы

нефрона почек, развивается после применения аминогликозидов, полимиксинов, некоторых цефалоспоринов. Гепатотоксическое действие - повреждение паренхимы печени и нарушение ее метаболической и других функций при введении, например, тетрациклинов, рифампицина. Ототоксический эффект связан с поражением восьмой пары черепно-мозговых нервов (слуховой нерв), приводит к снижению слуха (стрептомицин, неомицин). Гематотоксическое (угнетающее кроветворение) действие оказывает большинство цитостатических средств, так как непосредственно уменьшает влияние на быстро размножающиеся ткани, в том числе на кроветворную систему (костный мозг).

При назначении ЛС беременным возможно их отрицательное действие на развитие плода. Наиболее серьезным является тератогенное и эмбриотоксическое действие. Тератогенное действие (от греч. *teras* - урод) проявляется врожденными уродствами, развившимися в результате влияния некоторых ЛС на организм плода (наиболее опасный период с 3-й по 12-ю нед беременности). Хорошо известна история применения в некоторых зарубежных странах успокаивающего и снотворного средства талидо-мида^р. У некоторых женщин, принимавших в первом триместре беременности талидомид^р, рождались дети, имевшие внешние уродства (отсутствие конечностей или их недоразвитие, дефекты желудочно-кишечного тракта и других органов). Известны случаи уродств от применения некоторых гормональных и антибактериальных препаратов. Для предупреждения тератогенного действия рекомендуют воздерживаться от приема ЛС в первые 3 мес беременности, когда происходит закладка органов ребенка. Эмбриотоксическое действие некоторых веществ заключено в нарушении развития эмбриона, процессов имплантации (1-2 нед беременности) и образования плаценты (3-6 нед). В результате эмбриотоксического действия беременность не развивается или заканчивается самопроизвольным абортom, что чаще развивается при применении больших доз ЛС, проникающих через плаценту. Фетотоксическое действие связано с изменением функции органов и систем плода, а также обмена веществ в период с 9-й по 38-ю нед. Мутагенное действие связано со стойким повреждением зародышевой клетки в период эмбриогенеза и ее генетического аппарата (до 12 нед). Мутации могут проявляться в половых клетках, изменяя генотип потомства. Мутации в соматических клетках могут привести к развитию злокачественных образований (канцерогенное действие).

4.4. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Прием ЛС вызывает специфический фармакологический эффект, характерный для данного лекарства. Для того чтобы вызвать эффект ЛВ должно связаться с молекулярной «мишенью». В большинстве случаев мишенью бывает белковая молекула, но могут быть и нуклеиновые кислоты или липидные комплексы. Наиболее часто белки представлены рецепторами, ионными каналами, ферментами, транспортными белками.

Рецептор - макромолекулярный белок, который при взаимодействии с эндогенными или экзогенными агонистами вызывает клеточный ответ. Например, холинорецепторы могут распознавать и взаимодействовать с ацетилхолином, адренорецепторы - с норадреналином, гистаминовые рецепторы - с гистамином. Структурно схожие с медиаторами ЛС могут связываться с рецепторами и оказывать подобные эффекты. Способность рецептора избирательно реагировать только на определенные структурные участки вещества позволяет синтезировать избирательно действующие ЛВ, а также изменять их продолжительность и величину терапевтического эффекта, а в некоторых случаях устранять нежелательные побочные проявления.

Одинаковые по проявлению фармакологические эффекты лекарств могут реализовываться по одним и тем же механизмам или с помощью разных механизмов действия. ЛС, проявляющие

одинаковый фармакологический эффект, объединяют в одну фармакологическую группу. Примером таких групп являются «Антигипертензивные ЛС», куда входят все ЛС, понижающие артериальное давление; «Антиаритмические» - ЛС, восстанавливающие ритмические сокращения сердца; «Антидепрессанты» - ЛС, снимающие подавленное, угнетенное состояние больных.

Передача информации от наружной к внутренней поверхности клеточной мембраны осуществляется посредством связывания ЛВ с одним из четырех типов рецепторов (рис. 4.1).

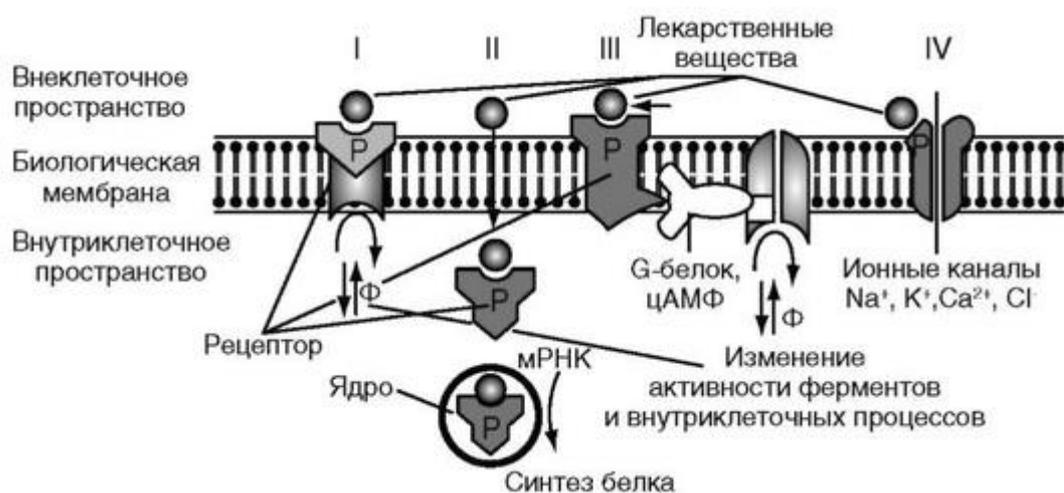


Рис. 4.1. Взаимодействие лекарственных веществ со специфическими клеточными рецепторами: I - специфические мембранно-клеточные рецепторы; II - специфические внутриклеточные (ядерные) рецепторы; III - специфические рецепторы, изменяющие активность вторичных передатчиков (мессенджеров); IV - специфические рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов

- Специфические мембрано-клеточные рецепторы.
- Внутриклеточные (ядерные) рецепторы.
- Рецепторы, изменяющие активность вторичных передатчиков.
- Специфические рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов.

Специфические мембранно-клеточные рецепторы имеют внеклеточный и внутриклеточный фрагменты, связанные между собой белковой связью (полипептидным мостиком). Внеклеточный фрагмент рецептора подобен переменной части иммуноглобулинов и связывается только с «узнаваемым» остатком (радикалом) ЛВ. В результате активируется внутриклеточный гликопротеиновый фрагмент, обладающий ферментативной активностью и изменяющий ее. Так действует гепатопротектор, повышающий активность глюкуронилтрансферазы печеночных клеток.

Взаимодействие лекарственных веществ с внутриклеточными (ядерными) рецепторами. С внутриклеточными рецепторами связываются только липофильные ЛВ, которые легко проникают через клеточные мембраны. Примером таких ЛВ являются ГК, жирорастворимые витамины. В результате их взаимодействия с внутриклеточными рецепторами стимулируется транскрипция генов и осуществляется биосинтез новых белков.

Взаимодействие лекарственных веществ с рецепторами, изменяющими активность внутриклеточных вторичных передатчиков. При взаимодействии с такими рецепторами

процесс протекает следующим образом: молекула ЛВ распознается рецептором на поверхности клеточной мембраны, в результате взаимодействия с рецептором активизируются внутриклеточные вторичные посредники, которые, в свою очередь, изменяют активность ферментов и через них непосредственно реализуются фармакологические эффекты, которые изменяют процессы обмена веществ, тонус гладкомышечных клеток и т.д.

Вторичные передатчики (посредники, мессенджеры) - вещества, которые образуются внутри клеток и являются важными компонентами многочисленных внутриклеточных биохимических реакций. От их концентрации во многом зависят интенсивность и результаты жизнедеятельности клетки. Наиболее известными вторичными посредниками являются циклический аденозин-монофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат, ионы кальция, диацилглицерин и инозитолтрифосфат, G-белки и др.

Подобным образом действуют очень многие гормоны и их аналоги, медиаторы, биологически активные вещества (БАВ) (например, окситоцин, серотонин, гистамин и др.). В расслаблении гладких мышц сосудов участвует циклический гуанозинмонофосфат, стимулируя образование оксида азота в эндотелии сосудов под влиянием ацетилхолина и гистамина. За счет образования оксида азота реализует свое действие ряд очень эффективных средств для лечения стенокардии (нитроглицерин, изосорбида динитрат, мол-сидомин). Диацилглицерин, инозитолтрифосфат и ионы кальция участвуют в реакциях, которые возникают в клетках при возбуждении некоторых типов адreno- и холинорецепторов.

Взаимодействие лекарственных веществ со специфическими рецепторами, изменяющими проводимость ионных каналов. При

связывании с рецептором происходит увеличение трансмембранной проводимости отдельных ионов, что вызывает изменение электрического потенциала клеточной мембраны. Особую роль в жизнедеятельности клетки играют ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+ . Таким образом действуют многие антиаритмические препараты (прокаинамид, амиодарон и др.), местноанестезирующие средства (прокаин, лидокаин), противосудорожные препараты (фенито-ин, карбамазепин, ламотридин). Подобным механизмом действия обладают ЛС, блокирующие кальциевые каналы (верапамил, нифедипин, дилтиазем), активаторы калиевых каналов (минокси-дил, диазоксид[®]).

Лекарственные средства, непосредственно связывающиеся со специфическими рецепторами и оказывающие прямое стимулирующее действие на них, называют агонистами (от греч. *agonistes* - соперник). Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к возбуждению или угнетению функции клетки. Существуют полные агонисты (вызывающие максимальный эффект), частичные агонисты (вызывающие неполный эффект) и агонисты-антагонисты (стимулирующие одни подтипы рецепторов и блокирующие другие подтипы). Ярким примером подобного действия служат наркотические анальгетики, среди которых полными агонистами являются морфин, тримеперидин (промедол[®]), к частичным агонистам относят бупренорфин и к агонистам-антагонистам - пентазоцин[®] (является агонистом к-рецепторов и антагонистом μ -опиоидных рецепторов), сходными свойствами обладает и другой анальгетик буторфанол.

ЛВ, связывающиеся с одним из участков рецептора и не вызывающие его стимуляцию, называют антагонистами (от греч. *antagonisma* - противодействие). Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае возникает конкуренция между ЛВ и естественным медиатором за связь с рецептором. ЛВ имеет большое сродство с рецептором, т.е. обладает достаточно высоким аффинитетом (от лат. *affinis* - родственный) или имеет высокую концентрацию в области специфического контакта с рецептором. Подобным образом действуют антагонисты наркотических анальгетиков налоксон, налтрексон. Высокая концентрация

ЛВ с низким аффинитетом способна вытеснить из связи с рецептором вещество с более высоким аффинитетом, концентрация которого значительно ниже. Конкурентные антагонисты используют в специфической антидотной терапии для устранения нежелательных токсических эффектов при передозировке или отравлении ЛС (см. гл. 35).

Неконкурентный тип взаимодействия возникает при отсутствии прямого взаимодействия лекарственной молекулы с тем же участком рецептора, что и медиатор, но происходит связывание с ним в совершенно другом участке рецептора, изменяя его пространственную конфигурацию. Так действуют бензодиазепины. Связываясь с бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в макромолекулярный ГАМК-бензодиазепино-барбитуратный рецепторный комплекс, они повышают аффинитет ГАМК-рецепторов к ГАМК, что приводит к увеличению времени открытия хлорных каналов для ионов хлора и к усилению тормозного эффекта.

4.5. ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ, КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Проблема дозирования ЛС содержит два основных аспекта: эффективность и безопасность. Они же являются главными критериями качества изготовления и практического применения ЛС. Когда в медицинской практике говорят о дозах, обычно имеют в виду терапевтические дозы. Однако в интересах безопасности лекарственной терапии и с точки зрения судебно-медицинской практики следует иметь представление также о токсических и смертельных дозах.

Терапевтическая доза - доза ЛВ, способная вызвать ожидаемый фармакологический эффект у большинства больных.

Различают терапевтические (лечебные), токсические (вызывающие отравление), смертельные (летальные) дозы. Терапевтические дозы - дозы, при использовании которых обеспечивается эффективная и безопасная терапия. Терапевтические дозы различают в зависимости от использования количества лекарственного вещества на минимальные, средние и высшие.

Различают следующие виды доз: разовую дозу (*pro dosi*) - количество лекарственного вещества на один прием; суточную (*pro die*) - количество ЛВ на прием в течение суток; курсовую - количество ЛВ на курс лечения. Например, химиотерапевтические ЛС (антибактериальные препараты, сульфаниламидные, фторхинолоны), как правило, назначают на 7 сут; противотуберкулезные препараты применяют от 0,5 до 1,5-2 лет; гормон инсулин пожизненно. Дробные дозы - разовая доза, разделенная на несколько приемов. Например, для лечения трихомоназа назначают 2 г тинидазола. Принимать его следует дробно, по 0,5 г 4 раза в течение 1 ч через 15 мин. Доза 500 мг является дробной.

Пороговая доза - минимальная доза, способная вызвать первоначально регистрируемый фармакологический эффект. Средняя (стандартная) терапевтическая доза - наиболее часто применяемая в клинической практике доза, выпускаемая в единице лекарственной формы и оказывающая оптимальное терапевтическое действие. Поддерживающая доза - доза, применяемая для стабильного поддержания достигнутого фармакотерапевтического эффекта. Ударная доза быстро создает максимальную концентрацию ЛВ в крови или органе. Ударная доза может равняться двум или трем разовым, но не превышать ВСД. Как правило, ее назначают для первого, реже последующих приемов ЛС. Насыщающая доза - доза, применяемая для достижения терапевтической концентрации ЛВ в крови в заданный промежуток времени. При применении насыщающей дозы используют специальные схемы дозирования лекарства, которые обеспечивают развитие максимального фармакологического действия без проявления тяжелых нежелательных побочных эффектов.

Для ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарств списка «А» и «Б» Государственная фармакопея установила ВРД и ВСД. Высшие терапевтические дозы - дозы, к которым прибегают в исключительных случаях и которые, как правило, нельзя превышать без риска для жизни пациента. ВРД - предельно допустимая доза для разового применения, установленная нормативными документами (фармакопейная статья). ВСД - предельно допустимая доза для суточного применения, установленная нормативными документами. Превышение этих доз сопряжено с возможностью токсического действия ЛС на человека. Высшие дозы - предупреждение о границе безопасности. Применение доз выше может нанести непоправимый вред здоровью больного. Дозы нельзя превышать без особой надобности и специальных мер предосторожности. Необходимые сведения о высших дозах имеются в Государственной фармакопее отдельно для взрослых и детей.

Отсутствие указаний о высших дозах для целого ряда ЛС можно объяснить тем, что либо такая доза по тем или иным причинам еще законодательно не установлена, либо тем, что ЛС имеет низкую токсичность и риск применения в таких дозах не очень велик. В любом случае указание на высшую дозу имеет силу только при условии одновременного указания способа введения.

Многие ЛС в терапевтических дозах оказывают не один, а несколько эффектов одновременно, и положительные, и отрицательные. Отрицательные (нежелательные) эффекты не всегда опасны - иначе препарат не мог бы быть лекарственным средством. Следовательно, побочные отрицательные (нежелательные) эффекты проявляются наряду с главным и не являются серьезным препятствием для использования ЛС. Побочное действие ЛС может возникать в любом диапазоне терапевтических доз, но сила эффекта будет зависеть от дозы: чем больше доза, тем сильнее нежелательный эффект. Так, болеутоляющее действие морфина при длительном применении сопровождается отрицательным побочным действием, спазмом сфинктеров кишечника (запор, обстипация как результат). В дозах, превышающих высшую, морфин может угнетать дыхательный центр, что служит яркой иллюстрацией его токсического действия. С увеличением дозы угнетение усиливается вплоть до смерти от асфиксии. При использовании строфантина К могут развиваться чрезмерное угнетение атриовентрикулярной проводимости миокарда и расстройство ритма, опасное для жизни больного, в связи с чем прекращают лечение сердечными гликозидами. Таким образом, нетрудно уяснить разницу между побочным и токсическим действием. Побочное действие сопровождает терапевтическое действие ЛС. Токсическое действие препаратов развивается вследствие их передозировки, что может быть как абсолютным (превышение высшей дозы), так и относительным - у больных с плохой переносимостью ЛС. Так, у больных с заболеваниями сердца, с низким уровнем калия в плазме крови даже средние дозы строфантина К или других сердечных гликозидов могут вызвать опасные для жизни аритмии (фибрилляцию желудочков).

В отношении ядов и сильнодействующих ЛС, особенно предназначенных для лечения тяжелых заболеваний, важно знать, в каких пределах можно назначать дозу без особого риска утраты эффективности и безопасности: уменьшение дозы чревато исчезновением лечебного эффекта, повышение - токсическими проявлениями, вплоть до летального исхода. Дозы устанавливаются экспериментально на животных и проверяют на двух или нескольких видах животных. Дозы, значительно превышающие максимальные терапевтические и вызывающие гибель экспериментальных животных (летальный исход), называют летальными. В экспериментальной медицине существует понятие «диапазон летальных доз» - диапазон высоких доз, в пределах которого может развиваться летальный исход. Обозначение доз: LD₂₀, LD₅₀, LD₇₅, LD₁₀₀, нижний индекс 20, 50, 75, 100 - процент погибших в эксперименте животных после приема конкретной дозы вещества.

Терапевтическая широта действия - диапазон доз от минимальной до максимально терапевтической, в пределах которых обеспечиваются эффективность и безопасность лекарственного лечения. Понятно, что чем больше терапевтическая широта, тем безопаснее лекарство и больше возможностей для регулирования режима дозирования ЛВ (и наоборот).

При изучении новых фармакологических препаратов на животных определяют экспериментальный показатель - терапевтический индекс (ТИ). ТИ - отношение доз, в числителе доза, вызывающая гибель 50% взятых в опыт животных (LD_{50}), к дозе, дающей ожидаемый фармакологический эффект действия (ED_{50}), также у 50% животных:

$$ТИ = LD_{50}/ED_{50}.$$

Индекс терапевтического действия - критерий безопасности для применения данного ЛС. Для больных его рассчитывают как отношение высшей терапевтической дозы к пороговой терапевтической дозе:

$$ТИ = \text{Доза высшая терапевтическая} / \text{Пороговая терапевтическая доза}$$

Дозы выражают в весовых, объемных и условных единицах. Оценку активности (ЕД) лекарственных препаратов производят на лягушках, кошках и обозначают ЛЕД и КЕД соответственно. Существуют также международные единицы действия (МЕ).

4.5.1. Применение международного стандарта для оценки степени выраженности фармакологического эффекта лекарственных препаратов

Фармакологическая активность лекарственных препаратов можно выразить в интернациональных единицах и в единицах активности. В рецепте дозы лекарственных препаратов указывают в граммах (1,0), дециграммах (0,1), сантиграммах (0,01), миллиграммах (0,001) и микрограммах (0,000001). В объемных единицах лекарства выражают в миллилитрах; дозируют каплями (в 1 мл водного раствора 20 капель), ложками: столовыми (15 мл), десертными (10 мл) и чайными (5 мл).

4.5.2. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность действия лекарственных средств

Чувствительность людей к лекарственным средствам различна. Она зависит от индивидуальных особенностей организма, пола, возраста, массы тела, патологического состояния и других факторов. Люди одного и того же пола, возраста, массы тела могут неодинаково реагировать на одну и ту же дозу какого-либо ЛС. Иногда развивается чрезмерная и извращенная реакция на ЛС - идиосинкразия. Идиосинкразия зависит от врожденного недостатка ферментов, принимающих участие в метаболизме (биотрансформации) ЛС.

4.5.3. Индивидуальные особенности

Выраженность фармакологического эффекта зависит от возраста больного. В детском возрасте, особенно у новорожденных и детей до 1 года, повышена чувствительность к лекарственным веществам, что обусловлено недоразвитием ЦНС, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недостаточностью многих ферментных систем, функций печени, почек и др. Именно поэтому ряд лекарственных препаратов (морфин, кодеин, группа тетрациклина и др.) детям раннего возраста назначать запрещено.

Дозу лекарственных препаратов, которые применяются в педиатрической практике для детей разного возраста, можно рассчитать двумя способами.

- Доза ребенка = (масса ребенка ÷ 70 кг) × доза взрослого.

- Доза ребенка = (возраст ребенка ÷ 24) × доза взрослого.

Чувствительность организма к лекарственным веществам повышена в пожилом и старческом возрасте. В эти возрастные периоды отмечается снижение интенсивности метаболизма ЛВ, скорости выведения их почками. Больным такого возраста лекарства назначают в меньших дозах: 1/2 или 1/3 дозы для взрослых. Осторожно следует назначать ЛС женщинам в период кормления грудью, особенно те, которые легко проникают в грудное молоко и, следовательно, в организм ребенка. Например, назначенный матери бензилпенициллин может вызвать аллергические реакции, антикоагулянт фениндион - повышенную кровоточивость у ребенка. Весьма часто ЛВ вызывают аллергические реакции: крапивницу, сывороточную болезнь, бронхиальную астму, гепатит, анафилактический шок и др. Действие ЛС зависит от массы тела. Для детей до двух лет в ряде случаев указывают дозу на 1 кг массы тела. Так, эритромицин назначают в дозе 0,005 г/кг на прием. Патологические состояния организма изменяют действие ЛС. При заболеваниях печени снижается интенсивность метаболических процессов ЛВ, а при заболеваниях почек замедляется их выведение из организма. Как правило, вещества стимулирующего типа сильнее проявляют свое действие при угнетении функций того органа, на который они воздействуют, и, наоборот, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне возбуждения. Среди внешних факторов можно выделить лекарственную форму и путь введения; рациональный прием в зависимости от состава и времени приема пищи; физические факторы окружающей среды (метеорологические условия, сезонные колебания, магнитные поля). Многочисленные кли-нико-экспериментальные наблюдения убедительно показывают, что терапевтическая концентрация в организме ЛВ, относящихся к различным фармакологическим группам, в значительной мере зависит от типа лекарственной формы. При сравнительной оценке порошков, таблеток, суппозитория, растворов, ректальных мазей установлена существенная разница в скорости всасывания и времени пребывания в организме этих лечебных препаратов и их метаболитов. Так, левомепромазин, назначенный в виде суппозитория, поступает в кровь больных спустя 10-15 мин, а принятый в той же дозе в виде таблеток ни у одного из пациентов не был обнаружен в течение 30 мин. Выделение левомепромазина с мочой также значительно увеличено у больных, которые получают препарат в виде суппозитория.

4.6. ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Хронофармакология - часть фармакологии, изучающая зависимость действия ЛС от времени введения их в организм.

Хронофармакология - раздел хронобиологии, изучающий закономерности взаимодействия ЛВ с организмом с учетом биоритмов физиологических и биохимических процессов, а также временных связей организма с окружающей средой.

Хронофармакология устанавливает принципы и правила рационального применения ЛС с учетом биоритмов отдельных систем организма, времени суток, сезонов года, других ритмов, а также изыскивает ЛС и схемы применения для их профилактики и лечения нарушенных биоритмов (десинхроз). Хронофармакология призвана оказывать помощь врачам в повышении эффективности фармакопрофилактики и фармакотерапии. Она основана на знаниях биологических ритмов суточных (циркадных), сезонных, а также индивидуальных периодов развития (внутриутробный, детский, юношеский, зрелый, старческий). Примером ритмического процесса, существующего на протяжении многих лет эволюции, является ритм температуры тела. У здорового человека самая низкая температура тела ночью, к утру она постепенно повышается и достигает максимума к 18 ч. Ритм температуры тела отражает ритмическую деятельность многих систем организма: функцию ЦНС, эндокринных желез, сердечно-сосудистой системы. По клиническим данным, большинство родов начинается с 23:00 до 3:00, наименьшее - с 11:00 до

15:00. Приуроченность родов к ночи можно объяснить активизацией в этот период деятельности задней доли гипофиза и выделением гормона окситоцина, стимулирующего мышцы матки. Гормональные препараты коры надпочечников (глюкокортикоиды) и их синтетические заменители с учетом хронофармакологических принципов рационально применять в утренние часы (≈ 8 ч), когда повышен выброс естественных гормонов, что позволяет получить максимальный фармакологический эффект при применении наименьших доз. Наряду с тем, что многие заболевания возникают в результате нарушения биологических ритмов, обнаружена определенная ритмичность в появлении симптомов ряда заболеваний. Известно, что у больных эпилепсией наблюдают суточные ритмы судорожных припадков: чаще припадки возникают в 6:00-7:00, в 11:00-12:00 и в 22:00-23:00. У них обнаружены также сезонные ритмы обострения судорог. Так, наиболее часто судороги возникают в весенний период. Известны сезонные колебания фармакокинетических процессов ЛС. В весенне-летний период в организме человека более чем в 2 раза возрастает ацетилирование сульфаниламидов, которое приводит к выпадению их в виде кристаллов в почках и закупорке мочевых путей. Учет хронофармакологических закономерностей имеет важное значение для практической медицины, так как оптимальное время приема ЛС может в определенной мере повысить и безопасность фармакотерапии. Знание суточных, сезонных и других биоритмов у конкретного пациента дает возможность с помощью меньших, чем обычно, доз лечить то или иное заболевание, значительно повышая клинический эффект при минимальном отрицательном действии. Например, установлено, что стойкий гипотензивный эффект препарата клонидин при традиционном лечении наступает на 10-е сутки, а при хронотерапии - на 4-е сутки. При этом разовая, суточная и курсовая дозы были почти в 2 раза меньше обычных. Кроме того, частота осложнений у больных, леченных в соответствии с принципами хронофармакологии и хронотерапии, была в 5-6 раз меньше.

4.7. ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВ

При повторном введении ЛС могут возникать различные явления. Действие ряда ЛС при повторном применении не меняется, их можно применять длительно, без риска получить осложнение. Однако повторное назначение некоторых ЛС может приводить к усилению, ослаблению или извращению эффектов. При этом наблюдают кумуляцию, привыкание, лекарственную зависимость.

Кумуляция (от лат. *cumulatio* - увеличение, скопление) - процесс накопления препарата. Длительное применение кумулирующих веществ связано с риском передозировки. Кумуляция может быть обусловлена накоплением ЛВ в организме - материальная кумуляция (например, кумуляция сердечных гликозидов из группы наперстянки). Сердечные гликозиды прочно связываются с белками плазмы крови и длительно циркулируют в организме больного. Введение очередных порций лекарства повышает концентрацию сердечного гликозида (дигоксина) выше терапевтической, что способствует развитию токсического действия.

Функциональная кумуляция - зависящее от изменения состояния организма накопление эффекта, а не ЛВ. Примером может служить суммация нейротропных эффектов этилового спирта, которая не связана со временем приема алкоголя и его концентрацией в крови, а проявляется в виде психомоторных нарушений, называемых алкогольным делирием («белая горячка»).

Особенно часто кумуляция развивается при недостаточности функции печени и почек. У детей до трех лет функции этих важнейших органов еще недостаточны, поэтому явления кумуляции возникают легче, чем у взрослых. При назначении препаратов детям следует учитывать более длительный период полуэлиминации веществ в их организме по сравнению с таковым у взрослых. В то же время в любом возрасте заболевания печени и почек способствуют кумуляции

веществ. При заболеваниях печени кумулируют те вещества, которые подвергаются в ней метаболизму (скопола-мин, дигоксин, изоланид^с, хинидин, гидралазин, ГК и др.). При заболеваниях почек кумулируются вещества, преимущественно или в значительной степени выделяющиеся почками в неизменном виде (фенобарбитал, хлорпромазин и другие антипсихотические средства, морфин, кодеин, строфантин К, дигоксин, ацетазола-мид (диакарб*), салицилаты, гидрохлоротиазид, бринальдикс^с, большая группа антибактериальных препаратов). Именно поэтому больным с недостаточностью выделительной функции почек ЛВ следует назначать с осторожностью в меньших дозах и увеличивать промежутки между приемами.

Уменьшение специфического фармакологического действия ЛС при их повторном введении - привыкание [толерантность (от лат. *tolerantia* - терпение)]. Привыкание характерно для многих ЛВ: болеутоляющих, гипотензивных, слабительных средств и др. Как правило, привыкание к ЛС развивается медленно, в течение нескольких дней или недель, реже - быстрое привыкание в течение нескольких часов или одних суток. Форма привыкания, развивающаяся в пределах нескольких часов, одних суток - тахифилаксия (от греч. *tachys* - быстрый, *phylaxis* - защита). Ярким примером тахифилаксии может служить снижение гипертензивного эффекта эфедрина при повторных введениях. При введении эфедрина отмечают отчетливое повышение артериального давления, а последующие инъекции эфедрина в тех же дозах дают более слабый эффект. Механизмы развития толерантности различны. Одной из частых причин привыкания является усиление метаболизма того или иного вещества. Другими причинами могут быть уменьшение чувствительности специфических рецепторов и ускорение выведения из организма. Данный механизм доминирует в развитии привыкания к барбитуратам. Возникновение толерантности к фосфорорганическим соединениям обусловлено снижением чувствительности холинорецепторов.

При повторном введении некоторых ЛВ возможна лекарственная зависимость. Для нее характерно возникновение у больного непреодолимого желания повторить прием данного лекарственного препарата. Зависимость чаще развивается к лекарствам, вызывающим состояние эйфории. Эйфория (от греч. *Euphoria*: «*eu*» - хорошо, «*phero*» - переношу) - неоправданное реальной действительностью благодушие, повышено-радостное настроение, сочетающееся с недостаточно критической оценкой своего состояния. Вещества, вызывающие лекарственную зависимость, относят к группам наркотических анальгетиков (морфин, кодеин и их синтетические заменители); веществ из растительного сырья: каннабис (марихуана, гашиш); галлюциногенов [диэтиламидлизе-ргиновой кислоты^р (ЛСД^р), мескалин^р стимуляторов ЦНС (амфетамин); местных анестетиков (кокаин); производных барбитуровой кислоты (фенобарбитал); социально опасных веществ: алкоголь, никотин. Лекарственная зависимость может быть психической, физической либо той и другой одновременно. Психическая зависимость - состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения ЛВ для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта. Физическая зависимость - адаптивное состояние, которое проявляется в интенсивных физических расстройствах. Отмена ЛС приводит к тяжелым нарушениям функций многих систем организма. Подобные расстройства, возникающие при отмене препарата, получили название «абстиненция» (от лат. *abstinentia* - воздержание). При лекарственной зависимости к различным веществам абстиненция проявляется по-разному, с разной степенью выраженности. Прекращение приемов морфина в таком случае вызывает крайне тягостное состояние, сопровождающееся депрессией, нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, слезотечением, тремором (дрожанием), потливостью, чиханием и т.д. Наиболее тяжело лекарственная зависимость протекает при сочетании физической, психической зависимости и толерантности, т.е. при полной

триаде. При мор-финной и алкогольно-барбитуратной зависимости развивается триада, а при фенаминовой, лизергиновой и кокаиновой преобладает психическая зависимость. Понятие «наркомания» применимо только в тех случаях, когда болезнь вызвана злоупотреблением средств, являющихся наркотиками.

Термин «токсикомания» применяют для определения патологических состояний, вызванных злоупотреблением промышленных ядов и химических веществ. К промышленным ядам относят растворители (толуол, ацетон, тетрахлорметан), органические красители, лаки, клеи промышленные и бытовые, крем для обуви (гуталин); аэрозольные бытовые репелленты (аттрактанты, инсектициды) - хлорофос, карбофос, метафос, тиофос и другие фосфорорганические соединения.

Лечение зависимости наркотическими веществами (наркомании) и токсическими веществами (токсикомании) является сложной социальной и медицинской проблемой.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Одновременное или последовательное применение нескольких ЛС может приводить к усилению, ослаблению, отсутствию или извращению терапевтического действия, появлению или усилению побочного нежелательного эффекта. Полипрагмазия (от греч. *poly* - много, *pragma* - действие) - комбинированное применение нескольких ЛС. Сочетание ЛВ, в результате которого возникают нежелательные негативные проявления, считают нерациональным, терапевтически неоправданным.

При применении нескольких ЛС одновременно или последовательно необходимо помнить об их взаимном влиянии друг на друга. Под взаимодействием ЛС понимают процесс, в результате которого происходят качественные или количественные изменения взаимодействующих веществ или их фармакологических эффектов. Различают фармацевтическое и фармакологическое взаимодействие ЛС.

Фармацевтическое взаимодействие ЛС происходит на этапе приготовления лекарственных форм, хранения и транспортировки ЛС. При этом может происходить изменение физико-химических свойств ЛВ, снижение или полное исчезновение терапевтического эффекта лекарственной комбинации, образование токсичного вещества. Фармацевтическое взаимодействие, в результате которого образуются отсыревающие смеси, опалесцирующий раствор, происходит расслоение эмульсий или выпадает осадок и тому подобное, приводит к невозможности дальнейшего применения лекарства. Данный вид взаимодействия - фармацевтическая несовместимость, которая рассмотрена в курсе «Технологии лекарственных форм».

При лечении многих заболеваний назначают одновременно или последовательно (через небольшой промежуток времени) два или несколько лекарственных препаратов. Четкие представления о видах взаимодействия ЛС позволяют добиться желаемого терапевтического эффекта, скорректировать нежелательные последствия для больного. При попадании в организм больного они могут подвергаться фармакологическому взаимодействию в процессе фармакокинетики и фармакодинамики.

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Взаимодействие возникает на этапе развития фармакологического эффекта. В результате фармакодинамического взаимодействия лекарственных веществ изменяется взаимно (односторонне) спектр или выраженность основных либо побочных фармакологических эффектов действия взаимодействующих веществ. Фармакодинамическое взаимодействие можно наблюдать между препаратами одной или нескольких фармакологических групп. Результаты взаимодействия лекарственных препаратов, выпускаемых под разными фирменными торговыми наименованиями, соответствуют результатам взаимодействия между конкретными лекарственными веществами, входящими в их состав. Результаты взаимодействия лекарственных веществ из разных фармакологических групп ассоциативно переносят на их фармакологические группы, в которые они объединены по близости химической структуры, механизму или спектру фармакологического действия.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных веществ может проявляться как однонаправленный, так и разнонаправленный процесс реализации фармакологических эффектов. При взаимодействии двух или нескольких однонаправленно действующих лекарственных веществ наблюдают усиление фармакологического эффекта с суммированием или потенцированием конечного результата. Использование нескольких лекарственных средств

широко применяют в комбинированной терапии для лечения больных с различными заболеваниями (сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, при эндокринной патологии, туберкулезе, диабете, при нарушениях баланса витаминов, водно-электролитного обмена и др.). Разнонаправленно действующие вещества уменьшают терапевтический эффект или полностью устраняют фармакологические эффекты взаимодействующих ЛС, образуя при этом неактивные соединения. Антагонистические взаимоотношения ЛС используют при передозировке лекарств, при острых и хронических отравлениях в специфической антидотной терапии. Данные принципы заложены и в методы активной детоксикации организма при urgentных (неотложных) состояниях.

Комбинирование двух или нескольких ЛС преследует следующие цели: получение более выраженного лечебного эффекта; увеличение продолжительности фармакологического эффекта; снижение дозировок, входящих в комбинацию препаратов; уменьшение нежелательного действия одного из взаимодействующих ЛС; коррекцию (исправление) нежелательного действия основного ЛС; усиление выведения препарата (препаратов) из организма; повышение фармакоэкономической эффективности (уменьшение стоимости лечения).

5.1.1. Примеры фармакодинамического взаимодействия лекарственных веществ

Фармакодинамическое взаимодействие - процесс или результат взаимодействия одного или нескольких лекарственных веществ, при котором изменяются механизм действия и (или) степень выраженности и спектр фармакологических эффектов. Взаимодействие может происходить на уровне рецепторов, физиологических систем организма, эффекторных систем клеток и органов. При одновременном или последовательном приеме нескольких лекарственных средств можно наблюдать усиление или ослабление фармакологического эффекта.

ЛС, действующие одинаково и взаимно усиливающие фармакологические эффекты друг друга, вызывают развитие синергизма (от греч. *synergeia* - содружество).

Различают несколько видов синергизма: аддитивный (суммированный), потенцированный, прямой и косвенный.

Аддитивным (суммированным) синергизмом называют эффект взаимодействия двух лекарственных веществ, равный сумме эффектов действия этих веществ порознь. При одновременном применении двух снотворных можно получить усиление снотворного действия каждого из них, применяемого в режиме монотерапии. Принято считать, что аддитивным синергизмом обладают ЛС с одинаковым механизмом действия. Когда действие синергистов направлено на один и тот же клеточный субстрат, то синергизм называют истинным (прямым). Например, использование двух или нескольких ненаркотических анальгетиков, наркотических или снотворных средств.

Если действие комбинации веществ превосходит сумму эффектов отдельных веществ, то результат такого взаимодействия называют потенцированным синергизмом. Например, нейролептик хлор-промазин потенцирует действие фенobarбитала. Потенцирование дают ЛС с разными механизмами действия. При действии синергистов на различные рецепторы и системы наблюдают косвенный или непрямой синергизм. Например, при применении нейролептик-анальгезии или при транквилианальгезии.

Действие лекарственных средств может быть противоположным - антагонизм. Под антагонизмом понимают взаимодействие между двумя или несколькими ЛС, в результате которого уменьшаются или полностью устраняются фармакологические эффекты одного из них или всех взаимодействующих ЛС, при этом могут снижаться побочные эффекты.

Явление антагонизма используют для борьбы с отравлениями или для понижения побочных эффектов одного или нескольких лекарств. Различают несколько видов антагонизма. Физический антагонизм возникает в результате адсорбции веществ на поверхности адсорбентов (активированный уголь, белая глина, белок). Вяжущие и адсорбирующие действия замедляют всасывание других средств. В желудочно-кишечном тракте могут образовываться неактивные комплексы разных веществ, например тетрациклины с препаратами железа, кальция, алюминия, магния.

Химический антагонизм наступает при химическом взаимодействии веществ и последующем образовании фармакологически неактивных метаболитов. Химически действующие антагонисты называют антидотами (от греч. *antidoton* - противоядие). Например, щелочи применяют при отравлении кислотами. Содержащиеся в унитиоле* сульфгидрильные группы связывают ионы тяжелых металлов, сердечные гликозиды и другие вещества, при их передозировке. Тем самым ослабляется и устраняется их влияние на ферменты и рецепторы тканей.

Одновременное проявление физического и химического антагонизма можно проиллюстрировать примером применения протамина сульфата при передозировке гепарина натрия (прямой антикоагулянт). Белок протамин адсорбирует гепарин натрия, образуя с ним стабильный комплекс, и за счет своих основных свойств нейтрализует гепарин натрия, содержащий остатки глюкуроновой кислоты.

Прямой функциональный антагонизм проявляется в возникновении противоположных (разнонаправленных) эффектов при действии двух или нескольких лекарственных веществ на одни и те же клетки, рецепторы или ткани исполнительных органов. Антагонистами наркотических и снотворных средств являются возбуждающие вещества. Различают односторонний и двухсторонний антагонизм. Односторонний антагонизм возникает тогда, когда действие одного из веществ снимает действие другого, но не наоборот. Эффект пилокарпина (сужение зрачка) снимают действием атропина (расширение зрачка), но не наоборот. Двусторонний антагонизм реализуется тогда, когда любое из двух лекарственных веществ нейтрализует действие другого вещества, т.е. происходит взаимная инактивация веществ. Примером может служить взаимодействие кислоты с щелочью. Конкурентный функциональный антагонизм является разновидностью прямого антагонизма. При конкурентном антагонизме между веществами происходит борьба за связь с рецепторами. Фармакологический эффект взаимодействующих веществ связан с воздействием на одни и те же рецепторы. Наиболее известным примером является использование налоксона при отравлении морфином. Происходит конкурентное вытеснение морфина из опиоидных рецепторов.

Косвенный функциональный антагонизм (непрямой) - противоположное (разнонаправленное) действие двух или нескольких лекарственных веществ на один и тот же орган или систему органов, проявляющееся через их воздействие на разные биохимические процессы, рецепторы или ткани. При передозировке ингибиторов холинэстеразы (неостигмина метилсульфат и др.) или отравлении фосфорорганическими соединениями (хлорофос^р, карбофос^р, тиофос^р и др.) в качестве антидота применяют атропин. Ингибиторы холинэстеразы накапливают медиатор ацетилхолин, действующий на М- и Н-холинорецепторы. Атропин блокирует только М-холинорецепторы, препятствуя развитию эффектов их возбуждения. Для полной ликвидации последствий отравления необходимо дополнительное введение реактиваторов холинэстеразы.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Взаимодействие возникает, если под влиянием одного ЛВ изменяется характер всасывания, выведения, распределения, терапевтическая концентрация в крови и метаболизм другого вещества или степень активности его метаболитов. Концентрация препарата может изменяться

пропорционально изменению скорости и степени его всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и выведения из организма.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛВ происходит в результате влияния одного из лекарств на двигательную активность моторики ЖКТ (возбуждение или ее замедление), при изменении величины pH и ферментативной активности содержимого ЖКТ, при изменении мембранных транспортных систем кишечника или микросомальной ферментативной активности печеночных клеток. Распределение может в значительной степени определяться состоянием гемодинамики органов и тканей. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью снижен кровоток в печени и почках, в результате чего действие диуретических препаратов (салуретиков) может быть снижено.

Попадая в кровь, ЛВ связываются с белками крови (альбуминами, липопротеинами, кислыми α_1 -гликопротеинами, γ -глобулинами). Степень сродства с белками влияет на объем распределения лекарств, может повлиять на характер и выраженность действия препарата. Одни препараты имеют высокую степень связывания с белками плазмы крови на 90% и более (например, диазепам, верапамил, пропранолол, небивалол^р, ацетилсалициловая кислота, глипизид, фуросемид, омепразол, тербинафин, изониазид, недокромил и др), другие обладают низким сродством с белками (офлоксацин, прокаинамид связываются на 15-25%; кофеин, дигоксин, каптоприл - на 25-30%, этамзилат, атенолол - на 5-15%) либо практически находятся в свободном состоянии. Лекарственное вещество оказывает терапевтический (лечебный) эффект только в свободном, несвязанном состоянии; находясь в комплексе с белками, оно подвергается всасыванию, транспорту, распределению, депонированию и лишено фармакологической активности.

Взаимодействие ЛВ в процессе биотрансформации (метаболизма), как правило, осуществляется под действием микросомальных ферментов печени. Некоторые ЛС способны изменять активность ферментов и влиять на фармакологические показатели. При индукции микросомальных ферментов печени [фенобарбиталом, рифампицином, диазепамом, дифенгидраминам (димедролом^{*}), кофеином] уменьшается продолжительность циркуляции совместно принятых ЛВ в крови, усиливается их метаболизм, увеличивается экскреция препаратов и их метаболитов, ослабляются побочные эффекты, но самое существенное - одновременно снижается терапевтический эффект. Противоположное действие оказывают ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин, индометацин, хлорамфеникол, тетрациклин), одновременный прием с которыми может приводить к передозировке лекарств или усилению проявлений нежелательных реакций.

Экскреция многих лекарств осуществляется через почки, поэтому существенную роль играют почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, степень ионизации молекул лекарства, значения pH мочи (кислая или слабощелочная) и реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах. Установлено, что ионизированные слабые основания и слабые кислоты плохо проходят через почечный эпителий, следовательно, они не реабсорбируются и выводятся из организма. На этом свойстве основано усиление выведения препаратов из организма при применении лекарств кислого характера (моча подщелачивается), а передозировка препаратов щелочного характера требует закисления мочи.

Знания фармакокинетических процессов того или иного препарата в организме больного позволяют изменить режим дозирования, уменьшить дозу, принимать препараты отдельно, изменить интервал между введениями, отменить один из препаратов или заменить на другой, нивелировать нежелательные эффекты, предупредить возможное повышение концентрации лекарственного вещества в крови или его метаболитов.

5.2.1. Примеры фармакокинетического взаимодействия лекарственных веществ

5.2.1.1. Результаты взаимодействия ЛВ в процессе всасывания из желудочно-кишечного тракта

Изменение величины рН. С практической точки зрения особое значение имеет изменение процесса всасывания ЛВ под влиянием антацидных средств. Их применение приводит к повышению рН содержимого желудка, когда степень ионизации медикаментов (слабых кислот) повышается. Липидные слои мало проницаемы для ионизированных соединений, прохождение таких ЛС через мембраны замедляется, чем объясняется снижение резорбтивного действия ацетилсалициловой кислоты, отмечаемое при сочетанном применении с антацидными средствами. Кроме того, действие сульфаниламидов, нитрофуранов, противомаларийных и ацетилсалициловой кислоты ослабляется, если их назначить вместе с антисекреторными ЛС, тормозящими секрецию соляной кислоты в желудке (ранитидин, фамотидин, пирензепин, омепразол, ланза-празол[®], рабепразол и др).

Образование невсасывающихся комплексов. Антацидные средства снижают абсорбцию многих ЛС, применяемых совместно, так как содержащиеся соли висмута, алюминия, кальция и магния образуют невсасывающиеся комплексы. Примерами могут служить одновременный прием антацидов с химиотерапевтическими средствами (антибактериальные препараты тетрациклинового ряда, фторхинолоны, противогрибковые, противотуберкулезные средства). Антацидные средства нежелательно одновременно применять с гастропротекторами (сукральфатом, висмута трикалия дицитратом), так как результатом взаимодействия будет взаимное снижение противоязвенной активности.

Влияние ЛВ на моторику желудочно-кишечного тракта. Основная часть ЛВ всасывается в проксимальной части тонкого кишечника. Поэтому от скорости эвакуации содержимого желудка зависят время наступления лекарственного эффекта и его интенсивность. М-холиноблокаторы (атропин) и наркотические анальгетики (морфин, препараты кодеина) замедляют опорожнение желудка, что может стать причиной более длительного контакта медикамента (например, ацетилсалициловой кислоты) со слизистой оболочкой, приводя к ее раздражению и увеличению риска изъязвления слизистой оболочки желудка. Напротив, действие применяемых внутрь препаратов железа и сердечных гликозидов (дигоксина, дигитоксина) в результате замедления перистальтики кишечника, вызываемой м-холиноблокаторами, возрастает, так как в этом случае ЛВ контактируют со слизистой оболочкой кишечника в течение более длительного времени, способствуя более полному их всасыванию.

Влияние ЛВ на мембранные транспортные системы кишечника. Всасывание многих ЛВ зависит от активности ферментов и состояния транспортных систем мембран эпителия кишечника. Блокада транспортных систем кишечника характерна для действия фени-тоина, который тормозит всасывание фолиевой кислоты; при длительном применении препарата у некоторых больных развивается мегалобластическая анемия.

5.2.1.2. Взаимодействие ЛВ в процессе их распределения в организме

После всасывания ЛВ с током крови разносится по всему организму, поэтому их распределение может в значительной степени определяться состоянием гемодинамики органов и тканей. Например, у пациентов с сердечной недостаточностью снижается кровоток в печени и почках, в результате чего действие салуретиков может быть снижено. ЛВ, попадая в кровь, связываются с белками крови (альбуминами, липопротеинами, кислыми α_1 -гликопротеидами, γ -глобулинами). Степень связывания может определять характер действия препарата. Так, существенные различия в скорости наступления и продолжительности эффекта строфантина К и дигитоксина в

значительной мере состоят в том, что первый с белками плазмы связывается слабо (2%), а большая часть дигиток-сина (более 90%) образует комплекс с альбуминами.

5.2.1.3. Взаимодействие ЛВ в процессе биотрансформации

Биотрансформация ЛВ осуществляется под воздействием ферментов микроорганизмов, стенок кишечника, плазмы крови, различных органов и тканей. Ведущую роль в процессе играют ферменты эндоплазматической сети клеток печени. Их нередко называют микросомальными ферментами. Для изучения взаимодействия лекарственных препаратов очень важно знать, что многие из них способны изменять активность микросомальных ферментов. Вещества, повышающие их активность, получили название индукторов. В настоящее время известно около сотни подобных соединений. Наиболее продуктивными и хорошо изученными индукторами микросомальных ферментов являются фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и др. Некоторые медикаменты способны повышать активность ферментов, катализирующих их собственные химические превращения (аутоиндукция). Иногда индукторы ферментов эндоплазматической сети печеночных клеток используются для ускорения биотрансформации эндогенных соединений (метаболитов) или ксенобиотиков (чуждых для организма веществ). Так, фенobarбитал и рифампицин, которые способствуют образованию глюкуроноидов, можно использовать для лечения врожденной желтухи с нарушенной конъюгацией билирубина с глюкуроновой кислотой.

Вещества, снижающие или полностью блокирующие активность ферментов, - ингибиторы. В результате блокады ферментов эндоплазматической сети клеток печени биотрансформация ЛВ может замедляться, а концентрация препарата в крови возрастать. Среди препаратов активными ингибиторами микросомальных ферментов являются хлорамфеникол, циметидин, кетоконазол, индометацин и др.

Этиловый спирт* изменяет биотрансформацию многих ЛВ. Однократное его применение блокирует инактивацию различных медикаментов и может усиливать их действие. В начальной стадии алкоголизма активность микросомальных ферментов печени может увеличиваться, что ведет к ослаблению действия медикаментов вследствие ускорения их биотрансформации. Напротив, в далеко зашедших стадиях алкоголизма, когда многие функции печени нарушены, следует принимать во внимание вероятность того, что действие ЛВ, биотрансформация которых в печени нарушена, может заметно усилиться.

5.2.1.4. Взаимодействие ЛВ при их выделении из организма

Лишь немногие ЛВ выделяются из организма в неизменном виде. В процессе биотрансформации они становятся водорастворимыми и удаляются с мочой или желчью. Например, $T_{1/2}$ глиме-пирида равен 5-8 ч. При сочетанном его применении с хлорам-фениколом $T_{1/2}$ сахаропонижающего препарата может возрасти до 14-18 ч. Дикумарин удлиняет $T_{1/2}$ фенитоина с 12 до 36 ч.

Почечный клиренс (скорость фильтрации вещества в органе) многих ЛВ увеличивается под влиянием допамина. Последний увеличивает почечный кровоток и способствует ускорению фильтрации ЛВ в просвете почечных канальцев и их выделению из организма с мочой.

Взаимодействие ЛВ при их выведении через почки часто связано с изменением величины рН мочи. Речь идет о слабых кислотах или основаниях. Например, при повышении рН мочи препараты (слабые кислоты) в основном будут находиться в ионизированной форме. Поскольку такие соединения плохо проникают через липидный слой мембраны почечных канальцев, реабсорбция их снижается и они быстро выводятся из организма с мочой. Напротив, при

снижении pH мочи медикаменты будут находиться в неионизированной форме, обеспечивая увеличение реабсорбции, в результате количество выведенного препарата снизится, а его концентрация в крови возрастет. Для веществ, являющихся слабыми основаниями, характерны ускорение выделения при снижении pH мочи и замедление при ее повышении. ЛС, изменяющие pH мочи (алкализующие или ацидифицирующие), могут изменять интенсивность и продолжительность действия медикаментов. Однако это касается только ЛС, выделяющихся через почки в неизменном виде или как продукты биотрансформации, обладающие биологической активностью. При лечении сульфаниламидами величину pH мочи стараются повысить, чтобы избежать выпадения в осадок ацетиллированных производных сульфаниламидов и, таким образом, предупредить повреждение почечных канальцев.

5.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИНЯТЫХ ВНУТРЬ, С КОМПОНЕНТАМИ ПИЩИ И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ

Обычная пища растительного и животного происхождения может содержать вещества, активные в фармакологическом отношении. Примером служат ананасы, бананы, арахис, которые содержат биологически активное вещество широкого спектра действия - серотонин. Серотонином богаты смородина белая и красная, крапива. Фасоль и другие бобовые содержат ДОФА (диоксифенилаланин, предшественник дофамина); шпинат, ревень, сельдерей - оксалаты; сыр, печень цыплят, пиво, вино - тирамин. Пища содержит многие витамины В¹, В₂¹, В₆¹, А¹, С¹, Е и др. Витамины участвуют в построении ферментов, которые метаболизируют многие лекарства и участвуют в контроле функционального состояния клетки или клеточных структур. В пище содержатся многие минеральные компоненты, которые также могут оказать влияние не только на введенное лекарство, но и на нормальное функционирование организма. Неблагоприятная экологическая обстановка привела к тому, что многие продукты питания содержат пестициды, ионы тяжелых металлов и другие токсичные вещества, оказывающие неблагоприятное воздействие на нормальную деятельность органов. В процессе кулинарной обработки в пищу вводят многие пищевые добавки: консерванты, антиоксиданты, антикоагулянты, красители, подслащивающие вещества, эмульгаторы и пр. Различные фармакологически активные вещества, содержащиеся в пище, могут оказывать и оказывают влияние на фармакологические параметры не только самого ЛВ, но и изменяют свою активность и свойства. Результаты взаимодействия ЛС и пищи зависят не только от химического состава пищевых компонентов, но и от времени контакта ингредиентов, длительности приема ЛС, дозировок и привязанности больного к тем или иным продуктам питания. Так, например, разовый одновременный прием кока-колы и противогрибкового препарата кетоконазола может привести к повышению концентрации последнего в крови и, как следствие, увеличению проявлений побочных эффектов. Разовое употребление не сказывается негативно, а постоянное повышение терапевтической концентрации в крови требует коррекции дозы препарата во избежание нежелательных эффектов.

При попадании в желудок лекарства подвергаются агрессивному воздействию соляной кислоты желудочного сока. В результате кислотнеустойчивые ЛС инактивируются и теряют свою фармакологическую активность. Поэтому бензилпенициллина калиевая* и натриевая* соли выводятся парентерально. Неустойчивыми в кислой среде считают препараты полипептидного строения: препараты гормонов гипофиза - кортикотропин, соматотропин, окситоцин и др. Их предпочитают вводить в организм парентеральными путями, а во избежание разрушения их покрывают кишечнорастворимым покрытием (кислоторезистентной оболочкой).

Пища может замедлять всасывание ЛС, снижать их биодоступность. Под влиянием пищи значительно снижается биодоступность антибактериальных препаратов: эритромицина, тетрациклина, линкомицина, рифампицина, а значительно повышается для липофильных ЛС:

жирорастворимых витаминов (А*, Д*, Е, К*), непрямым антикоагулянтам (аценокумарола, варфарина, фенин-диона), метронидазола, цефуроксима. Одновременный прием низкомолекулярных ЛС и растительного сырья, богатого пектинами (ламинария, цитрусовые, яблоки и т.п.), приводит к снижению их биодоступности из-за адсорбции на пектине, обладающем сорбционными свойствами.

При одновременном применении антикоагулянтов непрямого действия с пищей, богатой витамином К (белокочанная капуста, шпинат, салат, кабачки, соя, грецкие орехи, печень, сыр, яйца), заметно изменяется протромбиновое время. Эффективность анти-коагулянтной терапии повышается с уменьшением или исключением из рациона питания данных продуктов.

Потребление в пищу таких продуктов питания значительно повышает содержание в организме витамина К - антагониста антикоагулянтов. Больным, которым назначены непрямые антикоагулянты: аценокумарол (синкумар*), фениндион (фенилин*), варфарин, этил бискумацетат (неодикумарин*), не следует вводить в рацион перечисленные продукты.

Классическим примером лекарственно-пищевого взаимодействия является взаимодействие антибактериальных препаратов группы тетрациклина с молочными продуктами. Под влиянием желудочного сока казеиноген, содержащийся в молоке, превращается в казеинат кальция, выпадает хлопьями, образуя с тетрациклином и другими препаратами из этой группы невсасывающийся комплекс. В результате молоко и молочные продукты на 20-80% снижают всасывание тетрациклиновых антибактериальных препаратов. Не рекомендуют запивать молоком или употреблять в то же время молочную пищу при приеме тетрациклина. Молоком нельзя запивать пенициллины, цефалоспорины, линкомицины, предназначенные для приема внутрь, поскольку снижаются скорость и полнота их всасывания. С другой стороны, молоко увеличивает скорость и полноту всасывания липофильных лекарств, их принимают после еды. К ним относят НПВС (бутадиион*, вольтарен*, индометацин и др.), препараты гормонов (преднизолон, три-амцинолон, дексаметазон) и др.

Некоторые липофильные препараты рациональнее принимать после еды, поскольку пища стимулирует отток желчи, а желчные кислоты способствуют растворению жирорастворимых молекул лекарственного вещества. К таким препаратам относят противогрибковые - гризеофульвин, итраконазол (орунгал*), противогельминтные - мебендазол (вермокс*), производные нитрофурана (нитрофурантоин, фуразолидон) и др. Пища снижает скорость всасывания, но увеличивает ее полноту, таким образом пролонгируя эффект производных бензодиазепина (диазепам, феназепам*, нитразепам и др.). β -Адреноблокаторы по физико-химическим свойствам разделяют на водорастворимые и жирорастворимые. Водорастворимые β -адреноблокаторы - атенолол (тенормин[®]), надолол (коргард 80*) - лучше всасываются натощак; жирорастворимые - пропранолол (анаприлин*, обзидан*, индерал[®]), метопролол (беталок*, эгилок*), бисопролол (конкор*), бетаксол (локрен*) - напротив, плохо всасываются натощак, поэтому их следует принимать после еды.

Хорошо известно влияние грейпфрутового сока на активность зависимой монооксигеназной системы цитохром Р-450. Сок ингибирует активность основного окислительного фермента СYP3A4, участвующего в метаболизме многих субстратов, в том числе и ЛС. При применении блокаторов медленных кальциевых каналов (нифедипина, амлодипина и других производных дигидропириди-на), антигистаминных (терфенадина[®], астемизола[®]), антибактериальных препаратов макролидов (эритромицина, олеандомицина, кларитромицина), иммунодепрессанта (циклоспорина), гиполипидемических статинов (ловастатина, симвастатина, аторвастатин), гормональных (гидрокортизона, тестостерона, эстрадиола, прогестерона) и других необходимо помнить, что грейпфрутовый сок увеличивает концентрацию препаратов в крови и повышает риск развития побочных эффектов. При применении карбамазепина, эстрогенов, кофеина,

саквинавира, индинавира, амиодарона концентрация в крови возрастает на 40%, а при введении коринфа-ра* (нифедипина) терапевтическая концентрация в крови изменяется с 3,3 до 8,8 нг/мл.

Содержащиеся в чае танины образуют в желудке трудно всасывающиеся комплексы с некоторыми ЛС. К ним относят лекарства, содержащие алкалоиды (например, папаверин, платифиллин, атропин, кодеин, резерпин), а также нейролептики (хлорпрома-зин, галоперидол и др.). Такие препараты нельзя запивать чаем, так как резко уменьшаются скорость и полнота всасывания лекарств и снижается их фармакотерапевтическая эффективность.

Некоторые ЛС всасываются путем активного транспорта с помощью транспортных систем клеточных мембран: например, препараты железа, наком*, мадопар*, синемет*, метилдопа, препараты наперстянки, рибофлавин, аскорбиновая кислота. Если пища содержит компоненты, также всасывающиеся путем активного транспорта (мясной, растительный и молочный белок), то возникает конкуренция между элементами пищи и лекарством за один транспортный механизм.

Пища, богатая витамином В₆, уменьшает терапевтический эффект препаратов, содержащих L-ДОФА (наком*, мадопар*, сине-мет*), так как под влиянием витамина В₆ ускоряется превращение L-ДОФА в дофамин, который плохо проникает через гематоэнце-фалический барьер. Именно поэтому в рационе больного, получающего препараты L-ДОФА, следует ограничить злаки, мясо, рыбу, дрожжи (источники витамина В₆). При приеме противотуберкулезных препаратов (изониазида, этамбутола и др.), наоборот, необходимо увеличить употребление продуктов, содержащих витамин В₆. Длительный прием противотуберкулезных препаратов приводит к нежелательным проявлениям со стороны нервной системы (мышечные подергивания, судороги, неврит или атрофия зрительного нерва), вследствие снижения содержания ГАМК в организме. Витамин В₆, а точнее, фосфорилированные формы пиридоксаля, пиридоксина и пиридоксамина необходимы для синтеза ГАМК, поддерживающей нормальное функционирование центральной и периферической нервной системы.

Риск развития резкого повышения АД может возникать при одновременном применении антидепрессанта ниламида с пищей, содержащей тирамин. Незбирательный ингибитор МАО нила-мид угнетает процесс окислительного дезаминирования норадреналина и серотонина, что приводит к их значительному накоплению в мозговой ткани. Тирамин и серотонин, содержащиеся в пище, могут серьезно повлиять на фармакодинамику ингибиторов МАО, уменьшить их терапевтическую эффективность и спровоцировать усиление побочных эффектов в виде подъема артериального давления, сильной головной боли, тахикардии, возникновения чувства страха и др. Тираминсодержащими продуктами являются сыр, маринованная и копченая сельдь, мясные и рыбные консервы, икра красная и черная, копченые колбасы, йогурт, сметана, кофе, шоколад, пиво, вина «Рислинг», «Херес», а также авокадо, бананы, ананасы, финики, виноград, изюм, инжир. На время приема данных препаратов перечисленные пищевые продукты следует исключить.

Повысить эффективность и безопасность ЛС позволяет рациональное сочетание пищи и лекарств. Для предупреждения нежелательного взаимодействия ЛС с пищей следует применять за 30-40 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, благодаря чему уменьшается возможность взаимодействия лекарственных веществ с многочисленными составными частями пищи. Прием лекарств натощак не только устраняет нежелательное действие пищи и процесса пищеварения на них, но и обеспечивает оптимальные условия биодоступности. С учетом коррекции времени приема лекарств повышается фармакологическая эффективность, улучшается всасывание многих лекарств, снижается риск побочных эффектов.

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В данном разделе учебника рассмотрены механизмы действия, фармакологические эффекты действия, показания и противопоказания к применению, способы и схемы дозирования, побочные виды действия, условия и особенности взаимодействия конкретных лекарственных средств.

РАЗДЕЛ III

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Нервная система состоит из двух отделов: центрального (головного и спинного мозга) и периферического (чувствительных и двигательных нервов, ганглиев). Периферическая нервная система образована нейронами и их отростками, находящимися за пределами ЦНС. К ней относят все нервные отростки, идущие в составе периферических нервов (черепные, спинно-мозговые и вегетативные), а также расположенные на периферии скопления чувствительных нервных клеток и вегетативных ганглий. По чувствительным (афферентным, приносящим) нервам в головной и спинной мозг поступают импульсы, приносящие информацию о состоянии организма и окружающей среды. По двигательным (эфферентным, уносящим) нервным волокнам из ЦНС поступают импульсы, регулирующие деятельность исполнительных органов.

В соответствии с основной локализацией действия ЛС, влияющих на нервную систему, их классифицируют на несколько групп, в каждую из которых могут входить отдельные подгруппы, выделенные по фармакологическим свойствам препаратов.

ГЛАВА 6

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Окончания афферентных (чувствительных) нервных волокон, расположенных в органах и тканях, способные воспринимать различные раздражения, называют чувствительными рецепторами. Различают рецепторы болевые, температурные, осязания, обоняния, вкуса.

ЛС, влияющие на чувствительные нервные окончания, разделяют на две группы.

•ЛС, блокирующие чувствительные нервные окончания или препятствующие их возбуждению. К ним относят местноанестезирующие вещества, действующие непосредственно на мембраны нервных волокон, вяжущие и обволакивающие средства, действующие опосредованно. •ЛС, возбуждающие чувствительные нервные окончания. К ним относят раздражающие, отхаркивающие средства, а также средства, раздражающие вкусовые рецепторы (горечи и рефлекторно возбуждающие рецепторы ЖКТ: рвотные, слабительные) [см. гл. 21].

6.1. МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Местноанестезирующие средства препятствуют возникновению или проведению болевых импульсов, поскольку непосредственно воздействуют на рецепторы, в которых возникают болевые импульсы, или на нервные волокна, по которым болевые импульсы поступают вначале в спинной, а затем в головной мозг (рис. 6.1).

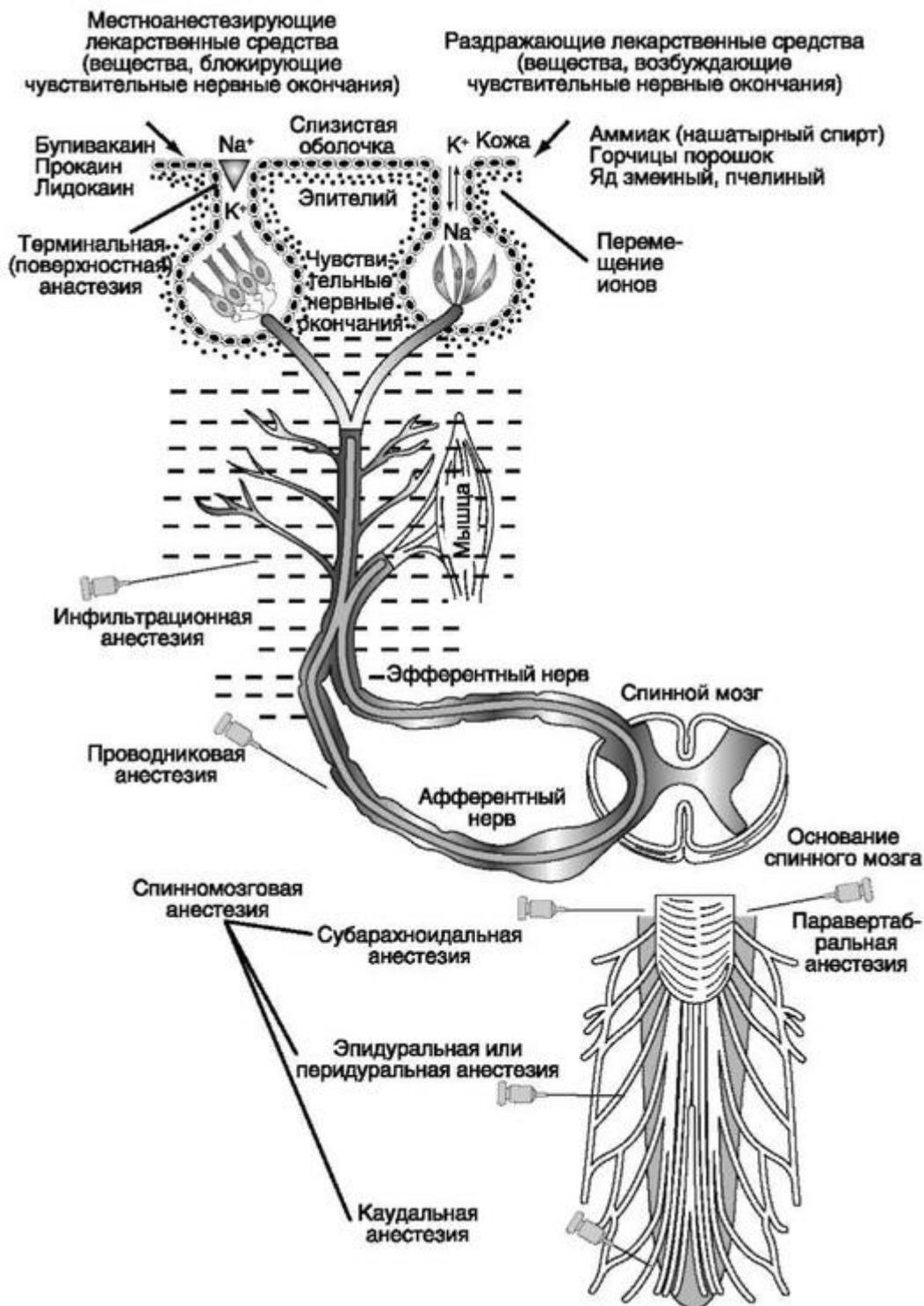


Рис. 6.1. Локализация действия лекарственных средств, влияющих на афферентные (чувствительные) нервы. Виды местной анестезии

При действии местного анестетика на нервные окончания или нервное волокно нарушается образование импульсов, их проводимость в месте нанесения лекарственного средства. Механизм действия местных анестетиков основан на торможении процесса возникновения возбуждения в окончании чувствительного нерва и в самом нерве. Возбуждение в нервном волокне возникает и проводится при условии повышения проницаемости мембран нервных волокон за счет открытия натриевых каналов. Местные анестетики понижают проницаемость мембраны для ионов натрия за счет блокады натриевых каналов, тем самым препятствуя возникновению и проведению возбуждения (в том числе болевых импульсов).

Местноанестезирующими (местными анестетиками) называют средства, вызывающие обратимую локальную потерю болевой чувствительности.

6.1.2. Виды местной анестезии

В зависимости от места введения анестетика различают несколько видов анестезии.

Поверхностная анестезия (терминальная) развивается при нанесении ЛС на поверхность слизистой оболочки глаз, носоглотки и на пораженную поверхность кожи. При этом блокируются окончания чувствительных нервов.

Инфильтрационная анестезия заключается в обильном послойном пропитывании тканей раствором анестетика, начиная с кожи. Под инфильтрационной анестезией возможно проведение достаточно серьезных оперативных вмешательств. Пропитывая ткани, анестезирующее вещество блокирует заключенные в них чувствительные нервные окончания, а также проходящие нервные волокна.

При проводниковой анестезии (стволовой, регионарной), как указывает само название, анестетики вводят вокруг нервных стволов или внутрь них. В результате на определенном участке нерва образуется блок проводимости нервных импульсов, идущих от нервных окончаний иннервируемой области, анестезия наступает в ограниченной области, соответствующей разветвлению нерва.

При спинно-мозговой анестезии раствор анестетика вводят в спинно-мозговую жидкость в поясничном отделе позвоночника. Распространяясь в спинно-мозговой жидкости, анестезирующее ЛС парализует задние чувствительные корешки спинного мозга, что приводит к утрате болевой чувствительности. В зависимости от пространства введения различают субарахноидальную, эпидуральную, каудальную и паравerteбральную анестезии.

При внутрикостной анестезии раствор препарата, введенный через иглу в эпифиз любой кости, направляется через вены эпифиза в поверхностные и глубокие вены, приводя к пропитыванию всех тканей конечностей и развитию анестезии.

В зависимости от вида анестезии применяют растворы анестетиков различной концентрации. Так, для инфильтрационной и внутрикостной анестезии применяют растворы анестетиков относительно слабых концентраций, но в довольно больших количествах, для проводниковой и спинно-мозговой анестезии употребляют растворы более концентрированные и в меньших количествах (табл. 6.1).

Для каждого вида местной анестезии применяют определенные ЛС. Для поверхностной (терминальной) анестезии применяют тетракаин, бензокаин, для проводниковой и инфильтрационной - прокаин, тримекаин, для спинномозговой - бупивакаин. Лидокаин можно применять для всех видов анестезии.

Таблица 6.1. Концентрация местноанестезирующих средств в зависимости от вида анестезии

Анестетик	Виды местной анестезии			
	Поверхностная	Проводниковая, %	Инфиль-трационная, %	Спинномозговая, %
Тетракаин (дикаин*)	0,25-1% 3% раствор			Редко 0,3%
Бензокаин (анестезин*)	5-10% мазь 1-2% масляный раствор			
Прокаин (новокаин*)		1-2	0,25-0,5	2,5-5
Лидокаин (ксикаин*)	1-4% раствор 10% спрей	1-2	0,125-1	1-5
Тримекаин (мезокаин*)	2-5%	1-2	0,125-0,5	2-5
Бупивакаин (маркаин*)		0,25-0,5	0,125-0,5	0,25-0,75

Бумекаин (пиромекаин*)	0,5; 1; 2% раствор 5% мазь	1-2		
Артикаин (ультракаин Д*)		2-4	0,25-1	1-5

Первым анестезирующим средством был кокаин - алкалоид кустарника *Erythroxylon Coca*, произрастающего в Южной Америке. В 1879 г. ученый Медико-хирургической академии В.К. Анреп предложил применять кокаин в качестве анестезирующего вещества. В настоящее время кокаин как ЛС не применяют, так как он вызывает кокаиновую зависимость (кокаинизм).

Тетракаин (дикаин*) - 2-диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид. По силе анестезирующего действия, а также токсичности препарат превосходит прокаин и кокаин. Токсичность дикаина* в 10 раз больше, чем про-каина. Тетракаин применяют в глазной практике для поверхностной анестезии и в отоларингологии для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей при проведении некоторых операций. Тетракаин быстро всасывается слизистыми оболочками и может вызвать токсический эффект. По возможности тетракаин желателно заменять другими лекарственными средствами. Не следует применять растворы тетракаина для закапывания в нос. В некоторых клиниках препарат используют для эпидуральной анестезии. К растворам тетракаина обычно добавляют эпинефрин (адреналин), что приводит к усилению анестезии.

Бензокаин (анестезин*) в силу плохой растворимости применяют 5-10% в мазях, 1-2% масляных растворах или в виде присыпок на язвы, воспаленные или пораженные участки кожи. Через неповрежденную кожу он не проникает, поэтому его не назначают при невритах, миозитах, артритах. При зуде и трещинах прямой кишки бензокаин применяют в виде свечей. Внутрь применяют при болях и спазмах пищевода и желудка, при тошноте и рвоте, но эффект может быть небольшой из-за трудной растворимости и малой анестезирующей способности. Препарат входит в состав комбинированных таблеток Белластезин*, аэрозоля Ампровизоль*, ректальных суппозиторий Анестезол*, геля Алмагель А*, наружного раствора Меновазин*.

Прокаин (новокаин*) - β-диэтиламиноэтилового эфира парааминобензойной кислоты гидрохлорид. По силе анестезирующего действия новокаин* уступает кокаину (примерно в 2 раза), но в 4 раза менее токсичен. Если принять токсичность новокаина* за единицу, то токсичность кокаина равна 16, дикаина* - 30. Обезболивающий эффект соответственно составляет у новокаина* 1, у дикаина* - 25. При введении новокаина* в вену его токсичность возрастает в 10 раз. Новокаин* нашел применение в

качестве местноанестезирующего средства главным образом для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Для местной инфильтрационной анестезии по методу А.В. Вишневого применяют по 400-1000 мл 0,25% раствора новокаина* (в зависимости от обширности хирургического вмешательства). Для проводниковой анестезии применяют 1-2% растворы, для спинно-мозговой - 5% раствор 2-3 мл. Новокаин* менее пригоден для поверхностной анестезии, так как плохо всасывается слизистыми оболочками и в высоких концентрациях повреждает эпителий. К числу недостатков новокаина* относят кратковременность действия. У некоторых больных наблюдают гиперчувствительность к новокаину*, возможно развитие анафилактического шока.

Лидокаин (ксикаин*) - α-диэтиламино-2, 6-диметилацетани-лида гидрохлорид, обладает выраженным местноанестезирующим действием и антиаритмической активностью. Лидокаин - универсальный анестетик, который применяют при всех видах анестезии в различных концентрациях (см. табл. 6.1). По сравнению с прока-ином он действует быстрее, сильнее и продолжительнее. В малых концентрациях (0,5%) он существенно не отличается по токсичности от прокаина; с увеличением концентрации до 1-2% токсичность повышается на 40-50%. Лидокаин раздражающего действия на ткани не оказывает. При интоксикации организма

наблюдают тошноту, нарушение зрения, беспокойство, звон в ушах. В тяжелых случаях - тремор, судороги, сердечно-сосудистые расстройства (брадикардия, нарушение проводимости, коллапс), угнетение дыхания.

Лидокаин, как и многие другие анестетики, целесообразно комбинировать с 0,1% раствором эпинефрина, который увеличивает продолжительность анестезирующего эффекта за счет сужения сосудов и повышения концентрации анестетика на месте введения. Такие комбинированные препараты уже выпускают. Антиаритмическое действие препарата обусловлено его стабилизирующим влиянием на мембраны миокарда. Он блокирует медленный ток ионов натрия в клетки миокарда и способен подавлять автоматизм эктопических очагов. При этом проводимость не угнетается.

Тримекаин (мезокаин^р) по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к лидокаину и в 2-3 раза активнее прокаина. Продолжительность действия 2-4 ч. На ткани раздражающего действия не оказывает. Тримекаину также присуще противоаритмическое действие. Из побочных явлений наблюдают тошноту, рвоту, угнетающее действие на кору головного мозга. Изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания не отмечено.

По химической структуре и фармакологическим свойствам к лидокаину близки другие местные анестетики *бупивакаин* (марка-ин^{*}, анекаин^п) и *артикаин* (ультракаин Д^{*}). Они являются наиболее высокоактивными и длительно действующими препаратами. Их используют для проводниковой, инфильтрационной и спинномозговой анестезии. Эффект развивается в течение 5-10 мин. При эпидуральном введении анестезия сохраняется 3-4 ч, при блокаде межреберных нервов - от 7 до 14 ч. Ультракаин Д^{*} плохо проникает через плацентарный барьер и не оказывает вредного влияния на плод, поэтому его применяют в акушерской практике.

Местные анестезирующие средства используют в медицинской практике и с другими целями. ЛС, способные вызвать терминальную анестезию, включают в состав противовоспалительных растворов, таблеток, мазей, свечей, применяемых при воспалении слизистых оболочек, ранах и язвах. Наступающая анестезия устраняет не только неприятное чувство боли, но и уменьшает рефлекторное нарушение кровообращения и мышечный спазм. Местные анестетики входят в состав многих комбинированных препаратов: Алмагель А^{*}, Анестезол^{*}, Беллалгин^{*}, Белластезин^{*}, Дрилл^п, Меновазин^{*}, Проктоседил^{*}, Стрепсилс^{*}, Цимезоль^{*} и др.

Препараты

Список А

Тетракаин (*Tetracainum*). Синоним: дикаин^{*}.

Высшие дозы для взрослых: при анестезии верхних дыхательных путей 0,09 г однократно (3 мл 3% раствора), для перидуральной анестезии 0,075 г однократно (25 мл 0,3% раствора).

Форма выпуска: глазные пленки.

Список Б

Бензокаин (*Benzocainum*). Синоним: анестезин^{*}. ВРД = 0,5 г, ВСД = 1,5 г.

Форма выпуска: порошок, таблетки 0,3 г; 5% мазь. Прокаина гидрохлорид^{*} (*Procaini hydrochloridum*). Синоним: новокаин^{*} (*Novocainum*).

Внутри ВРД = 0,25 г; ВСД = 0,75 г. Внутримышечно ВРД = ВСД = 0,1 г. Внутривенно ВРД = ВСД = 0,05 г.

Формы выпуска: порошок; ампулы по 1, 2, 5, 10 и 20 мл 0,25 и 0,5% раствора; по 1, 2, 5, 10 и 20 мл 1 и 2% раствора; свечи, содержащие 0,1 г; 0,5% стерильные растворы во флаконах по 200 и 400 мл.

Лидокаина гидрохлорид* (*Lidocaini hydrochloridum*). Синоним: ксикаин*.

Формы выпуска: ампулы по 10 и 20 мл 1% раствора; по 2 и 10 мл 2% раствора; по 2 мл 10% раствора; аэрозольный баллон, содержащий 750 доз по 10 мг; глазные капли 2 и 4% раствор во флаконах по 5 мл, в тубиках-капельницах по 1,5 мл.

Тримекаин (*Trimecainum*).

Синоним: мезокаин*.

Формы выпуска: 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.

Бупивакаин (*Bupivacainum*).

Синоним: маркаин*.

Формы выпуска: ампулы и флаконы по 1, 4, 20 мл, содержащие 0,25; 0,5; 0,75% раствора.

6.2. ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущими называют средства, которые при непосредственном контакте с тканями вызывают коагуляцию поверхностных белков и образуют защитные пленки на поверхности кожи, слизистых оболочек, язв и ран.

Вяжущие средства подразделяют на органические (танин, отвар коры дуба) и неорганические (висмута субнитрат, квасцы, цинка окись, цинка сульфат, меди сульфат, серебра нитрат).

Подобным свойством обладают соли тяжелых металлов: алюминия, серебра, меди, цинка. Гель алюминия гидроокиси входит в состав алмагеля*, а гель фосфата алюминия - в состав фосфалюгеля*. Их широко применяют при язвенной болезни желудка, гиперацидных гастритах и при других заболеваниях пищеварительного тракта. К группе вяжущих средств относят многие растения, содержащие дубильные вещества (танин*), которые рассмотрены в данном разделе.

При действии вяжущих средств на поверхности тканей вследствие осаждения белков образуется пленка из альбуминатов, которая защищает подлежащие ткани и чувствительные нервные окончания от повреждающих агентов. Поверхность ткани уплотняется, секреция желез понижается, сосуды суживаются, уменьшается выход лейкоцитов из кровяного русла в ткани, что положительно сказывается на уменьшении воспалительного процесса. Эффект вяжущих средств непродолжителен и обратим, поэтому их применяют длительно и повторно.

Вяжущие средства применяют в медицинской практике при воспалительных, гнойных, язвенных процессах на слизистых оболочках в разных лекарственных формах: порошках, клизмах, свечах, мазях, отварах, глазных каплях. Вяжущие средства находят применение и при заболеваниях кожи: при лечении ожогов, язв и ран разнообразного характера, экзем, острых дерматитов и некоторых других заболеваниях. Часто вяжущие средства назначают внутрь, за 30-60 мин до еды при воспалительных процессах в кишечнике (при поносах), так как они осаждают белки оболочек микроорганизмов. Назначаемые после еды вяжущие средства соединяются с белками пищи. При инфекционных заболеваниях кишечника (например, дизентерии) вяжущие средства применяют как вспомогательные в комбинации с химиотерапевтическими препаратами.

Вяжущим, антисептическим и подсушивающим действием обладают препараты висмута - дерматол* и ксероформ*.

Танин* - основной представитель вяжущих средств, который применяют главным образом как наружное средство. Танин* обладает способностью осаждать алкалоиды и соли тяжелых металлов, поэтому при отравлении, если они были приняты внутрь, показано промывание желудка 2000 мл 0,5% раствора танина*. Танин* применяют для полоскания рта и горла в виде 1-2% раствора.

В качестве вяжущих средств при гастритах, энтеритах и колитах применяют внутрь и в виде клизм настои и отвары из травы зверобоя, листьев шалфея, цветов ромашки; корневищ змеевика, кровохлебки, лапчатки; ягод черники и черемухи.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Танин* (*Tanninum*).

Галлобудильная кислота*. Применяют наружно в виде растворов и мазей (3-10%), полосканий (1-2%), а также для промывания желудка (0,5%).

Дуба кора (*Cortex Quercus*).

Содержит не менее 8% дубильных веществ. Применяют в виде водного отвара (20:200 мл) для полосканий. Наружно 20% отвар для лечения ожогов.

Зверобоя трава (*Herba Hyperici*).

Применяют внутрь настой (10:200 мл) по одной столовой ложке 3-4 раза в день.

Черники плоды (*Fructus Myrtilli*).

Зрелые ягоды применяют в виде настоя или отвара (1-2 чайные ложки на стакан кипятка) или в виде черничного киселя при диарее.

6.3. ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Обволакивающими средствами называют вещества, которые образуют с водой коллоидные растворы и не обладают раздражающими и токсическими свойствами. К обволакивающим средствам относят крахмальную слизь и слизь из семян льна. Механизм действия обволакивающих средств состоит в том, что при непосредственном нанесении на воспаленные ткани они образуют на поверхности слой, предохраняющий чувствительные нервные окончания от раздражения. Помимо этого обволакивающие средства обладают способностью адсорбировать на своей поверхности различные химические вещества, ослабляя повреждающее действие химического раздражителя на ткани. В медицинской практике они находят применение в качестве противовоспалительных средств, особенно при заболеваниях ЖКТ (гастриты, энтероколиты). Обволакивающие средства замедляют всасывание из кишечника, поэтому их применяют при отравлениях. Кроме того, их прописывают вместе с ЛС, обладающими местным раздражающим действием, для ослабления раздражения.

К адсорбирующим средствам относят соединения, которые обладают большой поверхностно-адсорбционной активностью. На этой поверхности должны адсорбироваться низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения. К таким ЛС относят уголь активированный, полифепан* (лигнин гидролизный), полисорб* (кремния диоксид коллоидный), энтеросорбент ГС-01-Э*, энтеросгель*. Покрывая тонким слоем поверхность кишечника, они защищают его от механического раздражения и повреждения. Однако следует помнить: в

кишечнике всасываются все необходимые, жизненно-важные и питательные вещества, что необходимо учитывать при длительном применении адсорбирующих средств, которые нарушают их всасывание.

Активированный уголь и другие препараты наиболее часто применяют при отравлениях, интоксикациях (пищевых, гнойно-септических), заболеваниях органов пищеварения (колите, гастрите, язве и др.), ожоговой болезни, токсикозе беременных. При метеоризме и диспепсии принимают главным образом по 1-3 таблетки 3-4 раза в день.

Для наружного применения раньше использовали тальк, магнезия оксид, цинка оксид, которые подсушивают кожу и предохраняют ее от механического раздражения. В настоящее время для предохранения от механических повреждений раневых поверхностей, для закрытия ран, трещин применяют современные средства в виде салфеток с липкими краями или тонких пористых материалов (коллекс^р, альгипор^с).

Препараты

Безрецептурный отпуск

Крахмал^р (*Amylum*).

В холодной воде нерастворим, в горячей образует коллоидный раствор (*Mucilago Amyli*). Семя льна^р (*Semen Lini*).

Применяют внутрь в виде слизи из льняного семени (*Mucilago seminis Lini*), которую готовят из 1 части цельного льняного семени и 30 частей горячей воды.

Уголь активированный (*Carbo activatus*).

Формы выпуска: порошок по 20-30 г.

Таблетки активированного угля^с (*Tabulettae Carbonis activati*).

6.4. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Раздражающими называют средства, возбуждающие окончания афферентных (чувствительных) нервов кожи и слизистых оболочек. К ним относят раствор аммиака, горчичники, мазь скипидарную^с, бороментол и др. Раздражение кожи используют для получения отвлекающего действия при болях в суставах, мышцах, внутренних органах. Известно, что прикладывание грелки, втирание раздражающих веществ в кожу ослабляют боль, что происходит в результате торможения ранее имеющегося раздражения вегетативных центров спинного мозга более сильными импульсами, приходящими в спинной мозг от раздражения кожи. Кроме того, более сильное возбуждение, образовавшееся в коре головного мозга в результате раздражения кожи, тормозит ранее существовавший очаг возбуждения от пораженного органа, что, в свою очередь, также ослабляет чувство боли.

Настойку перца стручкового плодов используют при миозах, болях в суставах, невритах. Она входит в состав таких лекарственных средств, как капсин^с и капситрин^с, мазь випратокс^с, вирапин^с, бальзам «Золотая звезда»^с и др. Высокой местно-раздражающей активностью обладает мазь финалгон^с, содержащая ванилиламид нониловой кислоты и бутоксиэтиловый эфир никотиновой кислоты. Действующим началом острого перца является вещество капсаицин, активирующее ванилоидные рецепторы, которые, в свою очередь, понижают возбудимость болевых окончаний. Считают, что родственные капсаицину вещества, содержащиеся в остром перце, вызывают гиперемии кожи.

Раствор аммиака - прозрачная бесцветная жидкость с острым характерным запахом, сильно щелочной реакции. Его смешивают с водой и спиртом во всех соотношениях. Содержит 9,5-10,5% аммиака. В больших концентрациях может вызвать рефлекторную остановку дыхания. Применяют для возбуждения дыхания и выведения больных из обморочного состояния, для чего осторожно подносят небольшой кусок ваты или марли, смоченной аммиаком, к носу. Иногда назначают как рефлекторное возбуждающее средство внутрь по 5-10 капель в 100 мл воды при опьянении. Раствор оказывает антимикробное действие и хорошо очищает кожу. Следует помнить, что большое количество паров аммиака может вызвать и нежелательные рефлексы, например резкое урежение сердечных сокращений, остановку дыхания.

Горчичники - листы бумаги, покрытые обезжиренным порошком (горчичная мука, получаемая из жмыхов) горчицы сарептской. При смачивании теплой водой (≈ 38 °C) ощущается сильный запах горчичного масла, которое обладает выраженным раздражающим действием. В смоченном виде накладывают на кожу на 5-15 мин до появления выраженных признаков ее раздражения. Применяют при заболеваниях органов дыхания, невралгиях, миалгиях, при стенокардии.

Главной составной частью *скипидарной мази** является масло терпентинное очищенное (скипидар очищенный). Состав: 20 г масла терпентинного очищенного (скипидар очищенный), 80 г эмульсии консистентной. Масло терпентинное оказывает местнораздражающее, отвлекающее (обезболивающее) и антисептическое действие. Препарат применяют, главным образом, для растираний при невралгиях, миалгиях, болях в суставах, ревматизме.

*Ментол** - бесцветные кристаллы с сильным запахом мяты и охлаждающим вкусом, мало растворимые в воде и хорошо растворимые в спирте и жирных маслах. Применяют наружно при невралгиях, миалгиях, артралгиях в виде 2% спиртового раствора или 10% масляной взвеси для растирания. При мигрени применяют ментоловые карандаши*, которыми натирают кожу в области висков. При воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей ментол* применяют в растворе для смазывания, в каплях для носа (1%). Внутри ментол* (или масло мяты перечной) назначают в качестве успокаивающего и спазмолитического средства в сочетании с настойками валерианы*, ландыша*, например, в составе капель Зеленина*, корвалола* (валокордина*). Ментол входит в состав валидола*, который применяют сублингвально при стенокардии. Таким же образом можно применять 5% спиртовой раствор ментола* (2-3 капли на кусочек сахара под язык). Ментол входит в состав мази Бороментол*, применяемой при кожном зуде, невралгиях, а также мазей Эфкамон*, Гевкамен[®] и препарата Меновазин*, которые используют для втираний при артритах, миозах. Кроме того, ментол входит в состав противокашлевых таблеток Пектусин* и в состав смеси для ингаляций Ингакамф*, применяемой при насморке.

К эфирным маслам относят масло терпентинное очищенное, которое получают путем перегонки живицы из сосны обыкновенной. Основным действующим веществом его является α -пинен (из группы терпенов - производных частично или полностью гидрированных ароматических углеводородов, из которых состоят многие эфирные масла). Он обладает значительной липофильностью, проникает через эпидермис, оказывая раздражающее действие на окончания чувствительных нервов. Препараты, содержащие масло терпентинное очищенное, в основном применяют местно для растираний при невралгиях, миалгиях, суставных болях.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Раствор аммиака (*Solutio Ammonii Caustici*). Синоним: нашатырно-анисовые капли*. Формы выпуска: флаконы 30 мл, ампулы по 1 мл. Горчичники (*Charta sinapis*).

Форма выпуска: пластины 8×12,5 см. Упаковка 10 штук. Мазь скипидарная* (*Unguentum Terebinthinae*). Форма выпуска: мазь в стеклянных банках по 59 г. Ментол^о (*Mentolum*).

Формы выпуска: 1 и 2% масло ментоловое; 1 и 2% спиртовой раствор ментола; карандаш ментоловый (антимигреновый).

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ОБЛАСТИ ЭФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ

Нервная система регулирует все процессы жизнедеятельности организма. ЦНС управляет функциями внутренних органов и скелетной мускулатуры через эфферентные (центробежные) нервы (рис. 7.1).

Эфферентная (центробежная) иннервация включает вегетативные и соматические (двигательные) нервы. Вегетативная нервная система регулирует функции внутренних органов независимо от сознания (тонус и перистальтику ЖКТ, секрецию желез, тонус бронхов, сосудов, частоту сокращений сердца и т.д.). Вегетативные нервные волокна иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы. Вегетативную иннервацию подразделяют на симпатический и парасимпатический отделы. Соматические (двигательные) нервные волокна иннервируют скелетные мышцы. Вегетативная нервная система анатомически отличается от соматической. Вегетативные нервы прерываются (образуют синаптическое соединение) в нервных узлах (ганглиях), поэтому состоят из двух волокон (преганглио-нарного и постганглионарного). Соматические нервы не прерываются, имеют одно волокно.

Вегетативная нервная система состоит из центральных отделов, расположенных в головном и спинном мозге, и периферических отделов, представленных пре- и постганглионарными нервами. Симпатическая и парасимпатическая системы часто оказывают противоположное влияние на функции органов и систем (табл. 7.1). Именно на управлении балансом между этими влияниями основаны правила применения лекарственных средств, действующих в области окончания эфферентных нервов.

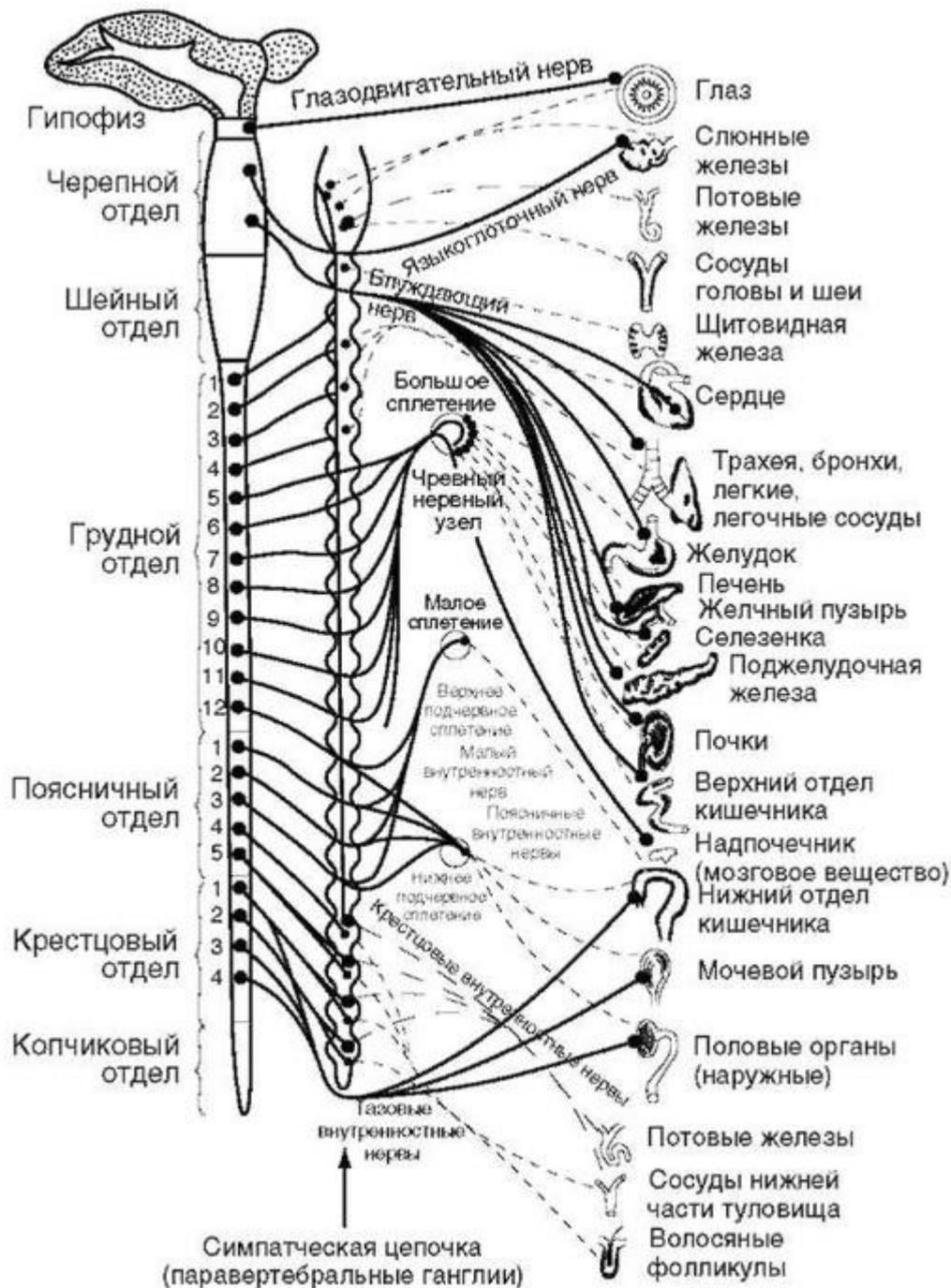


Рис. 7.1. Вегетативная нервная система (схема): серым цветом показаны холинергические нервы; черным - адренергические; сплошными линиями - преганглионарные волокна; пунктирными - постганглионарные волокна; арабскими цифрами обозначены 1-3 шейные узлы; 1-12 грудные узлы; 1-5 поясничные узлы; 1-4 крестцовые узлы

Симпатическая нервная система обеспечивает деятельное состояние организма, ее возбуждение, способствует быстрому эффективному расходу энергии и помогает справиться со стрессовой ситуацией. Парасимпатическая система обеспечивает организму депонирование веществ, сохранение энергии, покой и восстановление ресурсов.

Центры симпатической нервной системы расположены в боковых рогах тораколумбального отдела спинного мозга. Симпатические нервы выходят из тораколумбального отдела спинного мозга в составе корешков всех грудных и первых четырех поясничных спинно-мозговых нервов. Парасимпатические нервы имеют локализацию в подкорковых ядрах головного мозга и в сакральном (крестцовом) отделе спинного мозга, входят в составе трех пар черепно-мозговых

нервов: глазодвигательного (иннервирующего внутренние мышцы глаза), лицевого (иннервирующего подчелюстные слюнные железы) и блуждающего (иннервирующего бронхи, сердце и желудочно-кишечный тракт). Крестцовый отдел парасимпатической нервной системы иннервирует нижний отдел кишечника и тазовые органы.

Ганглии парасимпатических нервов располагаются в основном вблизи иннервируемых органов или в них самих (интраорганно), симпатические - вблизи от места их выхода из ЦНС, образуя симпатический ствол.

Таблица 7.1. Влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на органы

Органы, функции	Изменение состояния функций органов при возбуждении нервов	
	симпатических	парасимпатических
Сердце: - частота сокращений - сила сокращений	Возрастает Увеличивается	Снижается Уменьшается
Сосуды: - кожи и слизистых оболочек - скелетных мышц - сердца, легких	Сужаются Расширяются Расширяются	Не иннервированы Не иннервированы Сужаются
Бронхи: - тонус гладких мышц	Снижается (бронходилатация)	Повышается (бронхоспазм)
Желудок и кишечник: - перистальтика	Снижается	Повышается
Органы, функции	Изменение состояния функций органов при возбуждении нервов	
	симпатических	парасимпатических
Тонус сфинктеров	Повышается	Снижается
Секреция желез	Снижается	Повышается
Желчный пузырь и протоки	Расслабляются	Сокращаются
Мочевой пузырь: - стенка - сфинктер	Расслабляется Сокращается	Сокращается Расслабляется
Глаз: - радиальная мышца - круговая мышца - цилиарная мышца	Сокращается. Мидриаз (расширение зрачка) Не иннервирована Не иннервирована	Не иннервирована Сокращается. Миоз (сужение зрачка) Сокращается (спазм аккомодации)
Слюнные железы	Усиливается секреция густой слюны	Усиливается секреция жидкой слюны
Мужские половые органы	Эякуляция	Эрекция

Преганглионарные и постганглионарные волокна контактируют между собой и клетками иннервируемых органов (сердца, желудка, кишечника и др.) посредством специального структурного образования, называемого синапсом (от греч. *synapsis* - соединение). Синапсы образованы пресинаптической и постсинаптической мембранами и находящейся между ними синаптической щелью, размер которой колеблется от 10 до 50 нм.

Синапсы, в которых передача возбуждения происходит с помощью медиатора ацетилхолина, называют холинергическими (рис. 7.2). В адренергических синапсах медиатором является норадреналин (рис. 7.3).

В пресинаптических окончаниях эфферентных нервов содержатся пузырьки (везикулы), в которых хранятся нейромедиаторы (медиаторы), биологически активные вещества, обеспечивающие передачу возбуждения. Основными нейромедиаторами в синапсах вегетативной нервной системы являются норадреналин и ацетилхолин.

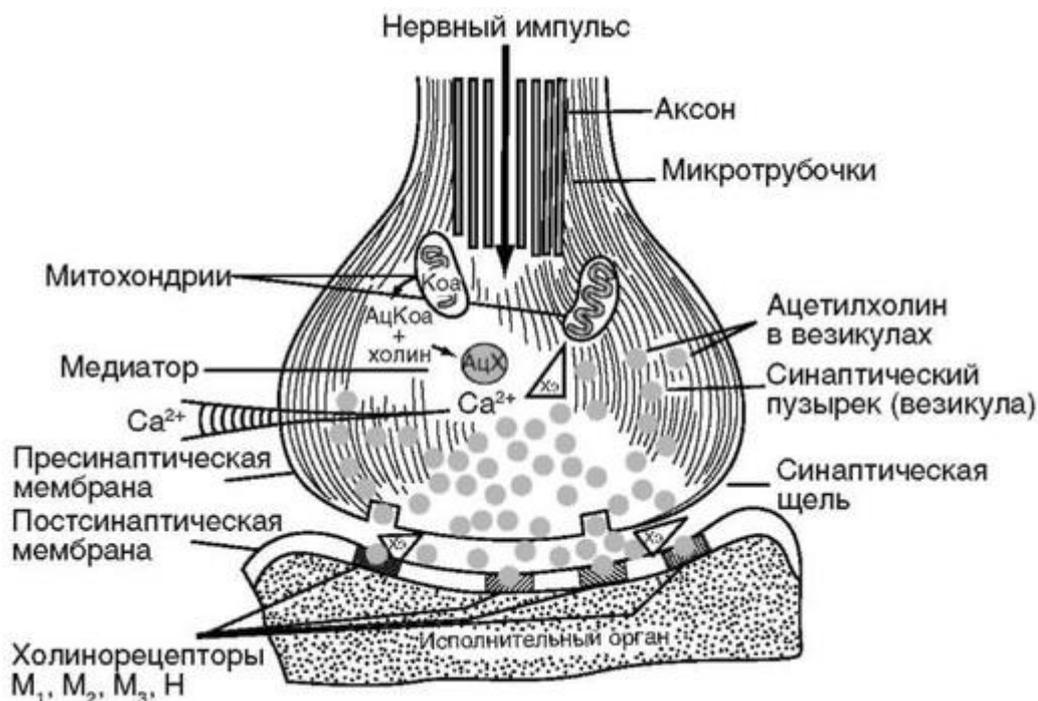


Рис. 7.2. Холинергический синапс (схема): M₁, M₂, M₃ - M-холинорецепторы; N - N-холинорецепторы; АцХ - медиатор ацетилхолин; ХЭ - ацетилхолинэстераза фермент, разрушающий медиатор; КоА - коэнзим А; АцКоА - ацетилкоэнзим А

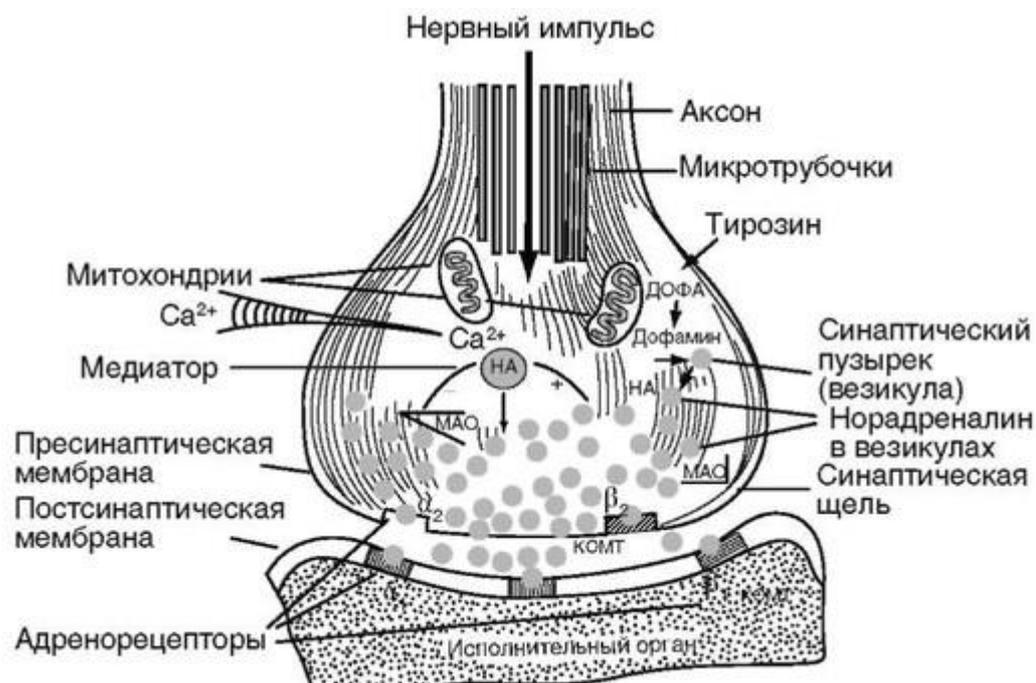


Рис. 7.3. Адренергический синапс (схема): α_1 , α_2 - α -адренорецепторы; β_1 , β_2 - β -адренорецепторы; НА - медиатор норадреналин; MAO - моноаминоксидаза, КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза

Ацетилхолин выделяется преганглионарными окончаниями симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, постганглионарными окончаниями парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и окончаниями соматических двигательных нервов. Норадреналин выделяется постганглионарными окончаниями симпатического отдела вегетативной нервной системы. В зависимости от выделяющихся медиаторов все эфферентные нервы делят на холинергические и адренергические. Медиаторы выделяются окончаниями нервов порциями (квантами). Например, один везикул может содержать до 10 000 молекул ацетилхолина и более. Порция (квант) ацетилхолина может содержать 300 000-400 000 молекул, за один «залп» выделяется около 30 пг ацетилхолина.

В синаптической щели выделившийся ацетилхолин гидролизуется ферментом холинэстеразой на холин и остаток уксусной кислоты. Норадреналин в основном подвергается обратному нейрональному захвату пресинаптическим окончанием, оставшаяся вне везикул часть медиатора инактивируется в пресинаптическом окончании под действием фермента MAO.

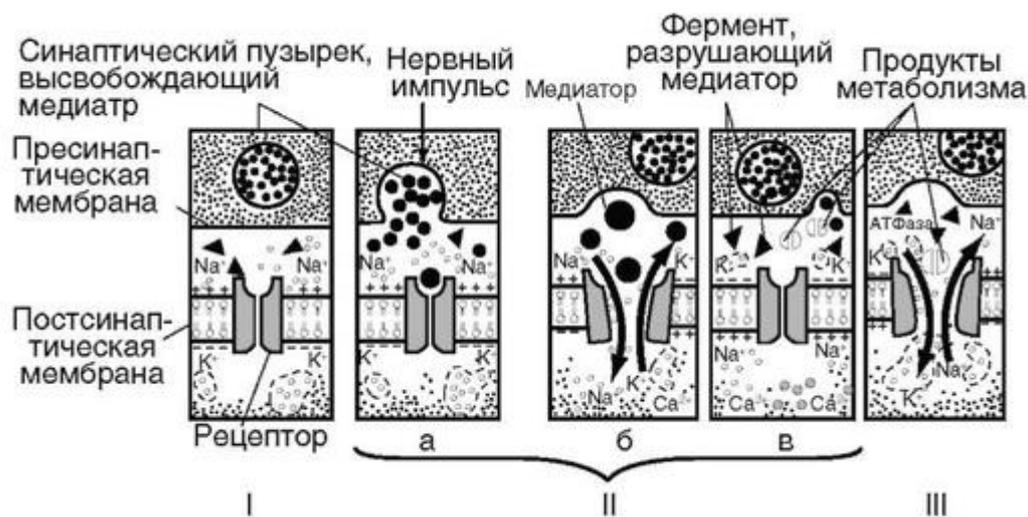


Рис. 7.4. Схема передачи возбуждения в синапсе: I - поляризация - состояние покоя; II - деполяризация - возникновение потенциала действия: а - взаимодействие медиатора с рецептором; б - открытие ионных каналов, перемещение ионов; в - изменение заряда мембраны, обратное поглощение медиатора пресинаптическим окончанием; III - реполяризация - восстановление исходного состояния, обратное перемещение ионов с помощью активного транспорта

Процесс передачи возбуждения из ЦНС к исполнительным органам через синапсы с помощью нейромедиаторов называют нейромедиаторным процессом (рис. 7.4). Нервные импульсы из ЦНС, достигшие окончания нервного волокна, вызывают выброс нейромедиаторов из синаптических пузырьков (везикул) в синаптическую щель, где они взаимодействуют с чувствительными к ним рецепторами. Рецепторы, чувствительные к ацетилхолину, называют холинорецепторами, а чувствительные к норадреналину - адренорецепторами. Со специфическими рецепторами взаимодействует 10-15% выделившегося медиатора, столько же метаболизируется под действием ферментов, остальная часть медиатора удаляется из синаптической щели путем «захвата» медиатора и продуктов его метаболизма окончанием пресинаптической мембраны для синтеза его новых порций.

Холинорецепторы различных тканей и органов неоднородны. Они отличаются друг от друга чувствительностью к различным веществам. Холинорецепторы клеток исполнительных органов (желудок, кишечник, сердце, бронхи и т.д.), иннервируемых постганглионарными холинергическими нервами, избирательно чувствительны к яду грибов - мускарину. Именно

поэтому их назвали мускариночувствительными или М-холинорецепторами. В зависимости от локализации выделяют M_1 , M_2 -, M_3 -рецепторы (табл. 7.2).

Холинорецепторы, расположенные в ганглиях симпатических и парасимпатических нервов, скелетной мускулатуре, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках, избирательно чувствительны к алкалоиду табака (никотину), поэтому их назвали Н-холинорецепторами (никотиночувствительными).

Адренорецепторы различных клеток и тканей также неоднородны. По чувствительности к веществам различают α - и β -адренорецепторы (см. табл. 7.1). В стенке сосудов локализованы α_1 -адренорецепторы, их возбуждение ведет к повышению тонуса сосудов. Возбуждение α_2 -адренорецепторов мозга сопровождается понижением тонуса сосудодвигательных центров и снижением АД. β -Адренорецепторы разделяют на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. β_1 -Адренорецепторы расположены в миокарде, при их возбуждении усиливается и учащается сокращение сердца. В стенке сосудов, мускулатуре бронхов и матки расположены β_2 -адренорецепторы (рис. 7.5), их возбуждение сопровождается уменьшением тонуса указанных органов.

Таблица 7.2. Локализация холинорецепторов и адренорецепторов

Холинорецепторы				
M_1	M_2	M_3	Нг	Нм
ЦНС; интра-муральный ганглий желудка	Сердце (миокард, проводящая система)	Круговая мышца, цилиарная мышца глаза; гладкие мышцы внутренних органов; железы	Ганглии; мозговое вещество надпочечников, каротидный клубочек	Скелетные мышцы
Адренорецепторы				
α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Радиальная мышца глаза; сосуды гладкой мускулатуры органов, кожи, почек; вены, артери-олы; печень, миомерий	ЦНС; периферические сосуды; тромбоциты	Сердце; юкс-тагломерулярный аппарат почек; цилиарное тело глаз, тромбоциты	Гладкая мускулатура бронхов, печени; миомерий; сосуды коронарные, скелетной мускулатуры; бронхов, печени	Жировые клетки

Современные лекарственные средства позволяют регулировать (усилить или ослабить) влияние эфферентных нервов на исполнительные органы. Возможные пути усиления влияния эфферентных нервов на организм: усиление выброса медиатора; торможение инактивации медиаторов в синаптической щели (происходит накопление медиаторов); прямая стимуляция рецепторов. И наоборот, уменьшения влияния нервов можно достигнуть при торможении синтеза и выброса медиаторов, уменьшении обратного захвата медиаторов окончаниями нервных волокон, блокаде рецепторов.

Существует большая группа ЛС, которые изменяют функциональное состояние органов или систем организма: снижают или повышают артериальное давление, снимают спазмы гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, повышают или понижают тонус скелетной мускулатуры и т.д. Они нашли широкое применение при лечении гипертонической болезни, язвенной болезни желудка, глаукомы, атонии скелетных мышц, бронхоспазме и др.

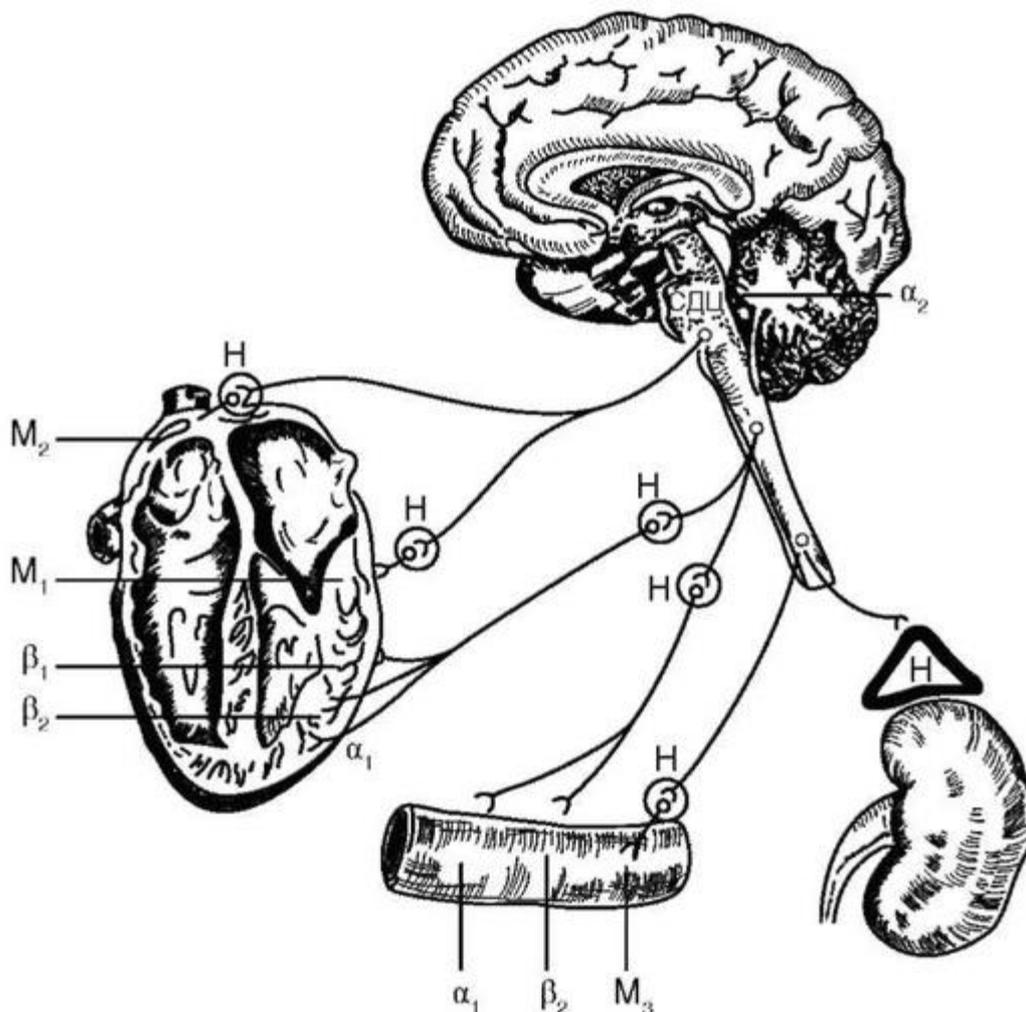


Рис. 7.5. Адрено- и холинорецепторы сердечно-сосудистой системы: СДЦ - сосудодвигательный центр; M_1 , M_2 , M_3 - М-холинорецепторы; Н - Н-холинорецепторы; α_1 , α_2 - α -адренорецепторы; β_1 , β_2 - β -адренорецепторы

Активность эфферентных нервов можно регулировать с помощью ЛС, действующих в области холинэргических или адренэргических синапсов.

В зависимости от характера влияния на рецепторы ЛС, действующие в области холинэргических и адренэргических синапсов, делят на ЛС, стимулирующие холинорецепторы (холинэргические, холиномиметики); ЛС, блокирующие холинорецепторы (антихолинэргические, холинолитики или холиноблокаторы); ЛС, стимулирующие адренорецепторы (адренэргические или адреномиметики); ЛС, блокирующие адренорецепторы (антиадренэргические, адренолитики или адреноблокаторы).

7.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (ХОЛИНОМИМЕТИКИ)

Рецепторы, чувствительные к ацетилхолину, - холинорецепторы. Они не однородны, так как часть рецепторов чувствительна к мускарину (М-холинорецепторы), алкалоиду ядовитых грибов, а другая часть - к никотину (Н-холинорецепторы). На основании различий в чувствительности к анализаторам холинорецепторы разделяют на М- и Н-холинорецепторы (см. табл. 7.2).

В соответствии с преимущественной направленностью действия на холинорецепторы препараты подразделяют на подгруппы:

- стимулирующие М- и Н-холинорецепторы (М-, Н-холиноми-метики) - ацетилхолин;

- М-холиномиметики прямого действия (стимулируют М-холи-норецепторы) - ацеклидин, пилокарпин;
- Н-холиномиметики - лобелин, цитизин, никотин (табекс);
- ингибиторы холинэстеразы или антихолинэстеразные средства (холиномиметики непрямого типа действия).

Ацетилхолин возбуждает М- и Н-холинорецепторы. При введении его в организм наблюдают эффекты, подобные возбуждению холинергических нервов. В клинических условиях в первую очередь проявляется действие ацетилхолина на М-холинореактивные системы организма, что сопровождается расширением кровеносных сосудов, понижением артериального давления, замедлением сердечной деятельности, усилением перистальтики желудка и кишечника. Повышается тонус гладких мышц бронхов (просвет бронхов суживается), матки, желчного и мочевого пузыря. Секреция бронхиальных, потовых и слезных желез усиливается, зрачок сужается (миоз). Возбуждение Н-холинорецепторов наступает при введении больших доз ацетилхолина - эффект развивается при условии быстрого поступления ацетилхолина в кровь, при медленном введении действие не проявляется, так как он быстро разрушается холинэстеразой. Ацетилхолин используют главным образом в лабораторной практике. Как лекарственное средство ацетилхолин ввиду малой стойкости не применяют. Чаще в медицинской практике используют синтетические сложные эфиры холина, более стойкие, чем сам ацетилхолин.

7.1.1. М-холиномиметики

Миметики - лекарственные средства, оказывающие на рецепторы действие, подобное медиатору. Основные М-холиномиметики - пилокарпин и ацеклидин.

Пилокарпин - алкалоид, содержащийся в листьях тропического кустарника пилокарпус перистолистный (*Pilocarpus pinnatifolius L.*). Пилокарпин отличается от ацетилхолина более продолжительным выраженным избирательным действием на периферические М-холинорецепторы. На Н-холинорецепторы пилокарпин влияния не оказывает. Основное практическое применение пилокарпина - лечение глаукомы. При глаукоме внутриглазное давление повышено вследствие нарушения оттока внутриглазной жидкости. Болезнь сопровождается распирающей болью в глазах с развитием трофических расстройств в сетчатке и зрительном нерве, что может привести к нарушениям зрения. Механизм действия пилокарпина заключен в том, что при местном введении препарата в форме глазных капель вызывает сокращение круговой мышцы радужки, возникает сужение зрачка. Радужка становится тоньше и открывает пространство радужно-роговичного угла (фонтановы пространства), увеличивает расстояние между трабекулами. В таких условиях облегчается отток внутриглазной жидкости, с помощью естественной дренажной системы происходит отток водянистой влаги из передней камеры через трабекулярную сеть в шлемов канал, далее в венозную систему глаз; величина внутриглазного давления (ВГД) снижается (рис. 7.6).

Пилокарпин широко используют для лечения глаукомы. Под действием пилокарпина ВГД понижается через 10-30 мин, состояние больного облегчается на 4-8 ч. При систематическом применении ВГД нормализуется, тяжелое последствие глаукомы (возникновение необратимой слепоты) отдалается.

Снижения ВГД можно достигнуть не только усилением оттока влаги, но и снижением ее секреции. Уменьшают секрецию водянистой влаги и тем самым способствуют понижению ВГД ЛС из разных фармакологических групп. Адреномиметические средства эпинефрин (адреналин*), фенилэфрин (мезатон*), дипивефрин[®] снижают ВГД, влияя на α_1 -адренорецепторы сосудов и

радиальную мышцу глаза; клонидин оказывает влияние на α_2 -адренорецепторы; адrenoблокатор тимолол (оптимол®) и бетаксол (бетоптик®) действуют на β -адренорецепторы реснитчатого эпителия, понижая секрецию внутриглазной жидкости, а диуретик ацетазолamid (диакарб®) ингибирует карбоангидразу ресничного тела.

Хрусталик глаза обеспечивает процесс аккомодации - способность приспособлять глаз к четкому видению предметов на различных расстояниях. Хрусталик - двояковыпуклая линза, покрытая капсулой, которая переходит в ресничный пояс, идущий вокруг хрусталика и прикрепляющийся к внутреннему краю цилиарной мышцы. Цилиарная мышца глаза имеет холинергическую иннервацию. От ее сократительной способности зависит изменение кривизны хрусталика: когда мышца сокращается, хрусталик принимает более выпуклую форму. Развивается спазм аккомодации. Такой глаз фокусируется на близко расположенную точку ясного видения, т.е. становится близоруким (табл. 7.3).

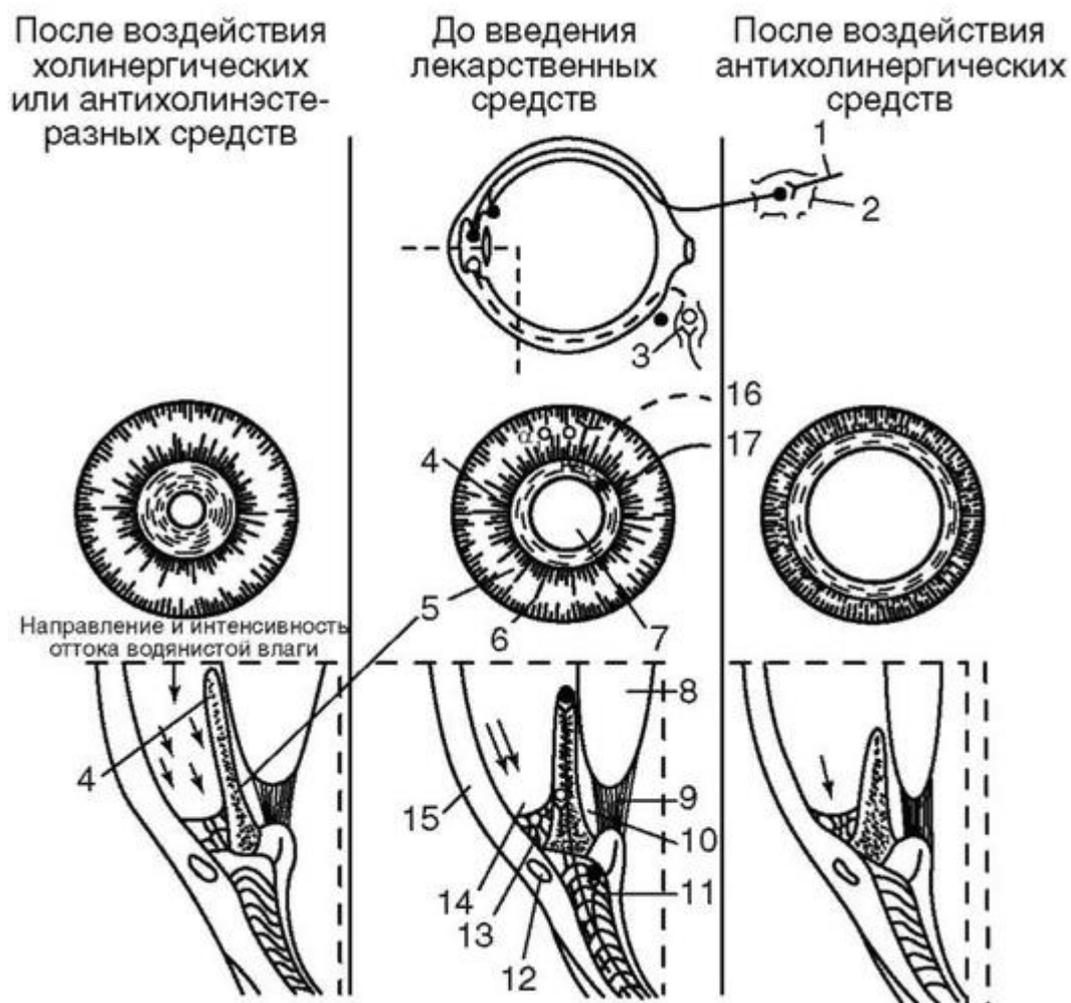


Рис. 7.6. Действие холинергических и антихолинергических лекарственных средств на глаз: 1 - глазодвигательный нерв; 2 - ресничный узел; 3 - верхний шейный узел; 4 - сфинктер зрачка (круговая мышца); 5 - сфинктер глаза (радиальная мышца); 6 - дилататор глаза (радужка); 7 - зрачок; 8 - хрусталик; 9 - ресничный пояс; 10 - задняя камера; 11 - ресничная мышца; 12 - венозный синус склеры (шлеммов канал); 13 - пространства радужно-роговичного угла (фонтановы пространства); 14 - передняя камера; 15 - роговица; 16 - адренергический нейрон; 17 - холинергический нейрон; α_1 - α -адренорецептор; M_3 - М-холинорецептор

Таблица 7.3. Фармакологические эффекты и показания к применению в офтальмологии средств, действующих на холинорецепторы

Основные показатели: локализация действия, эффекты, применение	Фармакологические эффекты	
	холиномиметики: пилокарпин, неостигмина метилсульфат	холиноблокаторы: атропин, тропикамид
M ₃ -холинорецепторы	Возбуждаются	Блокируются
Цилиарная мышца глаза	Сокращение	Расслабление
Круговая мышца радужки	Сокращение	Расслабление
Зрачок	Миоз (сужение)	Мидриаз (расширение)
Аккомодация - приспособление глаза к ясному видению	Спазм, близорукость	Паралич, дальнорукость
Видение предметов	Хорошо видны вблизи	Хорошо видны вдали
Внутриглазное давление	Понижение	Повышение
Применение	Лечение глаукомы	Диагностика: исследование глазного дна, подбор очков. Лечение воспалений

Показаниями к применению пилокарпина являются: острый приступ закрытоугольной глаукомы, атрофия зрительного нерва, острая непроходимость артерий и вен сетчатки, абсцесс роговицы, необходимость сужения зрачка и при комбинированной терапии в глазной практике.

Ацеклидин вызывает усиление функции органов, которые иннервируются холинергическими нервами. Наиболее активно ацеклидин повышает тонус и усиливает перистальтику желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки. Достаточно сильно суживается зрачок и понижается внутриглазное давление. Применяют подкожно для устранения и предупреждения послеоперационного понижения тонуса (пареза) желудка, кишечника, мочевого пузыря. Используют также в глазной практике для лечения глаукомы для понижения внутриглазного давления.

Противопоказан при бронхиальной астме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эпилепсии.

Следует помнить, что холиномиметики несовместимы с холиноблокаторами, деполяризующими миорелаксантами, ганглио-блокаторами.

7.1.2. Антихолинэстеразные средства (ингибиторы холинэстеразы)

Антихолинэстеразными (АХЭ) (ингибиторами холинэстеразы) называют средства, которые снижают активность фермента холинэстеразы (ХЭ), приводя к накоплению ацетилхолина в холинергических синапсах и усилению его стимулирующего действия на М- и Н-холинорецепторы. В зависимости от характера взаимодействия с ферментом АХЭ средства разделяют на две подгруппы: обратимого и необратимого действия. Средства, вызывающие обратимое угнетение холинэстеразы, взаимодействуют с активными центрами холинэстеразы, подобно ацетилхолину, но разрушаются значительно медленнее, их действие сохраняется 4-20 ч. Препараты необратимого действия вызывают стойкую необратимую инактивацию фермента за счет образования прочных ковалентных связей, их действие более продолжительно, до 4 сут (пока не синтезируются новые ферменты). Обратимыми ингибиторами холинэстеразы являются неостигмина метилсульфат (прозерин*), дистигмина бромид (убретид*), галантамин (нивалин*), пиридостигмина, ипидакрин (нейромидин*, аксамон*) и др. ЛС, действующие необратимо на ингибирование холинэстеразы, в настоящее время в медицине не используют. Однако число таких необратимых ингибиторов достаточно велико. В быту широко применяют высокоэффективные инсектициды, гербициды, фунгициды, в большинстве своем - фосфорорганические соединения, необратимо ингибирующие фермент ХЭ (тиофос, хлорофос, дихлофос, карбофос). Другие соединения относят к фосфорорганическим отравляющим веществам - боевые отравляющие вещества (зарин^р, табун^р, др.), химическое оружие. Их разработка, накопление и использование запрещены Международной конвенцией.

Антихолинэстеразные средства понижают активность фермента ХЭ, который инактивирует медиатор ацетилхолин. В результате происходит накопление ацетилхолина, усиливается его действие на М- и Н-холинорецепторы. АХЭ-средства иногда называют холиномиметиками непрямого типа действия, так как они не сами стимулируют холинорецепторы, а посредством медиатора ацетил-холина. Основные показания к их применению: атония кишечника и мочевого пузыря, миастения, передозировка антидеполяризующих миорелаксантов, устранение остаточных явлений после перенесенного полиомиелита, инсульта и травм ЦНС, редко глаукома.

В результате накопления в организме высоких концентраций ацетилхолина и при прямом возбуждении холинорецепторов возможна передозировка антихолинэстеразных средств, а в некоторых случаях и отравление. Наиболее часто они возникают при неосторожном применении фосфорорганических соединений. При отравлении бытовыми средствами или при передозировке ингибиторов холинэстеразы в качестве антагонистов применяют блокаторы М-холинорецепторов - препараты из группы атропина совместно с реактиваторами холинэстеразы.

Реактиваторы ХЭ восстанавливают активность фермента при его блокаде АХЭ веществом необратимого действия за счет разрыва ковалентной связи и вытеснения препарата из связи с ферментом. К реактиваторам ХЭ относят тримедоксима бромид (дипироксим*), изонитрозин* и аллоксим*. При передозировке необратимые ингибиторы ХЭ способны понижать активность фермента на 50% (иногда выше) и вызывать тяжелые отравления. Реактиваторы ХЭ вводят внутрь, внутримышечно или в вену одновременно с атропином. Эффективность реактиваторов ХЭ наблюдают в первые часы (сутки), а спустя длительное время ХЭ не реактивируется. Данные вещества неэффективны и при отравлении АХЭ веществами обратимого типа действия.

Препараты

Список А

Пилокарпин (*Pilocarpinum*).

Формы выпуска: 1 и 2% глазные капли по 5 и 10 мл, тубик-капли 1,5 мл; 1 и 5% глазная мазь; глазные пленки, содержащие 0,0027 г пилокарпина.

Ацеклидин (*Aceclidinum*).

Высшие дозы для взрослых под кожу: разовая - 0,004 г (2 мл 0,2% раствора), суточная - 0,012 г (6 мл 0,2% раствора).

Формы выпуска: порошок (для глазных капель); глазная мазь 3, 5%; ампулы по 1 и 2 мл 0,2% раствора для парентерального введения.

Галантамин (*Galanthaminum*). Синоним: нивалин*.

Высшие дозы для взрослых под кожу: разовая - 0,01 г, суточная - 0,02 г.

Формы выпуска: ампулы по 1 мл 0,1, 0,25, 0,5 и 1% раствора. Неостигмина метилсульфат (*Neostigmini methylsulfas*). Синоним: прозерин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,015 г, суточная - 0,05 г; под кожу: разовая - 0,002 г, суточная - 0,006 г. Формы выпуска: таблетки по 0,015 г; ампулы 0,05% по 1 мл.

Список Б

Тримедоксима бромид (*Trimedoximi bromidum*). Синоним: дипироксим*.

Формы выпуска: ампулы по 1 мл 15% раствора.

7.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ)

Антихолинергическими (холиноблокирующими) называют средства, которые нарушают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Блокируя холинорецепторы, они уменьшают или полностью устраняют передачу возбуждения с холинергических нервов на исполнительные органы, а также уменьшают действие холиномиметических и антихолинэстеразных средств. К данной группе средств относят блокаторы М-холинорецепторов и Н-холинорецепторов. К М-холиноблокаторам относят средства, преимущественно блокирующие М-холинорецепторы клеток внутренних органов. В результате блокады рецепторы становятся менее чувствительны к медиатору ацетилхолину, влияние парасимпатической системы на внутренние органы снижается. М-холиноблокаторы разделяют на неизбирательные (блокируют М₁-, М₂-, М₃-холинорецепторы) и избирательные (преимущественно блокируют М₁- или М₃-холинорецепторы).

7.2.1. Неизбирательные М-холиноблокаторы

Неизбирательные М-холиноблокаторы подразделяют на ЛС растительного происхождения (атропин, платифиллин, препараты красавки *Atropa belladonna* L., скополамин, гиосцина бутилбромид) и синтетические холинолитики (ипратропия бромид, тиотропия бромид, тропикамид).

7.2.1.1. М-холиноблокаторы растительного происхождения

Атропин - основной представитель М-холиноблокаторов, содержится в красавке, белене, дурмане. Главным фармакологическим свойством является спазмолитическое действие: снятие спазмов гладких мышц внутренних органов. Под влиянием атропина снижается тонус желудочно-кишечного тракта, благодаря чему его успешно используют при лечении спазмов гладких мышц желудка и кишечника. Секретция желез желудочно-кишечного тракта также блокируется атропином, поэтому его и другие М-холиноблокаторы используют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При гиперсаливации значительно уменьшается секретция слюны, вызывая сухость во рту. Атропин расслабляет мочеточники и мочевой пузырь. Действие на мочеточник имеет большое значение при лечении почечных коликов (колики - боли, обусловленные спазмами гладких мышц). Применяют его также при печеночных коликах, так как расслабляются спазмированные желчные протоки (желчнокаменная болезнь). Холинергическая иннервация бронхов вызывает усиление секреции и сокращение бронхиальных мышц. Атропин блокирует действие холинергических нервов, ослабляя секрецию и расширяя бронхи. В этой связи атропин эффективен при бронхиальной астме. Атропин вызывает тахикардию, так как блокирует действие блуждающего нерва на сердце. Кроме того, он улучшает проводимость импульсов из предсердий к желудочкам (атриовентрикулярную проводимость). Атропин за счет блокады М-холинорецепторов круговой мышцы радужной оболочки и ресничной мышцы цилиарного тела глаза вызывает расширение зрачка и паралич аккомодации. При расслаблении цилиарной мышцы под влиянием атропина связка, поддерживающая хрусталик, напрягается, хрусталик становится менее выпуклым и устанавливается на дальнейшее видение (паралич аккомодации). Атропин и другие М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме (повышенном ВГД), так как при расширении зрачка сдавливается мышца радужки и сужается венозный синус склеры, что затрудняет отток внутриглазной жидкости и увеличивает внутриглазное давление.

При инстилляциях в конъюнктивальный мешок 1% раствора атропина зрачок обычно расширяется через 15-20 мин, возникает мидриаз; максимальный эффект наблюдают через 2 ч, может продолжаться в течение 5-6 сут. Паралич аккомодации развивается одновременно с мидриазом. Атропин с успехом можно использовать при воспалительных заболеваниях глаза

(ирит, иридоциклит, кератит), для предупреждения образования спаек между радужкой и хрусталиком и для расслабления напряжения мышц глаза, а также при исследовании сетчатки глаза. В хирургической практике атропин используют для премедикации перед операцией с целью предупредить бронхо- и ларингоспазмы, рефлекторную остановку сердца, а также уменьшить секрецию слюнных, бронхиальных и других желез. Атропин и другие М-холиноблокаторы применяют в медицинской практике, главным образом, при заболеваниях с повышенным тонусом парасимпатической нервной системы и для снятия действия М-холиномиметиков и антихолинэстеразных средств, при их передозировке или отравлении. Атропин и содержащие его препараты (экстракты из красавки) противопоказаны детям с гипертермией, так как подавление потоотделения может вызвать еще большее повышение температуры тела и ухудшить состояние ребенка. Их нельзя назначать детям с глаукомой и болезнью Дауна, так как очень легко развивается интоксикация.

Картина острого отравления атропином: возбуждение ЦНС (спутанность сознания, двигательное возбуждение), частый пульс, сухость слизистых оболочек, хриплый голос и расширение зрачков с потерей чувствительности на свет, гипертермия, тахикардия. В тяжелых случаях развиваются кома, судороги, дыхательная недостаточность. Помощь при отравлении атропином заключена в удалении препарата из желудка (промывание большим количеством воды с добавлением сорбентов); удалении из кишечника невсосавшегося атропина солевыми слабительными (натрия сульфат, магния сульфат); применение функциональных антагонистов (ацеклидина, аминостигмина).

Препараты красавки (экстракты, настойки, сборы) применяют в качестве спазмолитических и болеутоляющих средств. Широко используются комбинированные препараты красавки: бесалол*, беллалгин* при желудочных и кишечных коликах; бетиол* и ану-зол* в свечах при геморрое и трещинах заднего прохода. Сумма алкалоидов красавки входит в состав препаратов Беллатаминал*, Беллоид*, Белласпон*, Солутан[®], капли Зеленина*. Препараты красавки помимо алкалоида атропина содержат алкалоиды скопо-ламин, гиосциамин и др.

Периферическое действие скополамина на М-холинорецепторы сходно с действием атропина. Скополамин расширяет зрачок, парализует аккомодацию, уменьшает секрецию потовых желез и пищеварительного тракта, снижает тонус гладких мышц, учащает ритм сердца. В отличие от атропина, он оказывает успокаивающее действие на ЦНС. Скополамин в комбинации с болеутоляющими средствами используют для подготовки больного к операции. Его применяют так же как противорвотное и успокаивающее средство при морской и воздушной болезни. С этой целью используют комбинацию скополамина и гиосциамина, которая входит в состав таблеток Аэрон*.

Гиосцина бутилбромид (бускопан*) блокирует преимущественно мускариновые рецепторы типа М₁ и М₃, оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов, снижает секрецию пищеварительных желез, обладает ганглио-блокирующим эффектом. Показаниями к применению бускопана являются спастические состояния ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеполовых путей, в том числе колика (почечная), применяют для снятия болевого синдрома в комплексной терапии хронического панкреатита, холецистита, альгодисменореи, при пилороспазме и т.п. Препарат обладает низкой биодоступностью, не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Выпускают в таблетках и ректальных суппозиториях. Терапевтический эффект при приеме внутрь препарата наступает через 20 мин, через 10 мин при ректальном приеме и продолжается до 6 ч. Побочные эффекты связаны с холиноблокирующим действием препарата, слабо выражены и после прекращения приема

препарата проходят самостоятельно. Противопоказаниями к назначению бускопана являются закрыто-угольная глаукома, миастения и повышенная чувствительность.

Платифиллин - алкалоид, выделенный из крестовника широколиственного (*Senecio platyphyllus*). По химическому строению его относят к производным пирролизидина. Применяют в виде винной соли. По влиянию на М-холинорецепторы он близок к атропину, хотя и уступает ему по активности. Платифиллин оказывает успокаивающее действие на ЦНС, но значительно менее выраженное, чем у скополамина. Его применяют при спазмах гладких мышц внутренних органов, язвенной болезни, бронхиальной астме, а также в качестве средства, расширяющегося зрачок.

7.2.1.2. Синтетические М-холиноблокаторы

Ипратропия бромид (атровент) - синтетический препарат, обладающий атропиноподобным действием. По влиянию на бронхиальную мускулатуру и слюноотделение активнее атропина, по влиянию на мускулатуру кишечника и на сердце близок к атропину, а на зрачок действует слабее и менее продолжительно. Препарат применяют в качестве спазмолитического средства при бронхиальной астме, почечных, печеночных и кишечных коликах, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и при рентгенологических исследованиях ЖКТ. В качестве спазмолитического средства при почечных, печеночных и кишечных коликах, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при дискинезиях желчевыводящих путей, пилороспазмах и при рентгенологических исследованиях на ЖКТ используют другой спазмолитик с миотропным и М-блокирующим действием - пинаверия бромид (дицетел*).

Ипратропия бромид (Атровент*) - М-холиноблокатор, используемый в форме аэрозоля, оказывает антихолинергическое действие, преимущественно блокируя холинорецепторы бронхов, сор-бируясь на поверхности слизистых оболочек дыхательных путей. Применяют для подавления чрезмерной секреции в дыхательных путях и для устранения бронхоспазма. Бронхолитический эффект отмечают даже у детей до полутора лет, у которых другие бронхолитики часто оказываются неэффективными.

Тропикамид (Мидриацил*) применяют в офтальмологической практике для диагностических целей при исследовании глазного дна и при воспалительных заболеваниях глаз. Расширение зрачка при инстиляции тропикамида, по сравнению с атропином, проявляется быстрее, через 5-10 мин, но длительность действия непродолжительна и составляет короткий промежуток времени от 1 до 3 ч, редко 5 ч. Непродолжительное действие препарата облегчает состояние больных, так как быстро снимаются симптомы нарушения остроты зрения.

7.2.2. Избирательные М-холиноблокаторы

Пирензепин (Гастроцепин*) - М₁-холиноблокатор, угнетает секрецию соляной кислоты в желудке за счет блокады холинергической передачи в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки желудка, предохраняет клетки слизистой оболочки от повреждения. Применяют при гиперацидных гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. гл. 20.4). Преимущественное действие на М₃-холинорецепторы оказывает тиотропия бромид (Спирива*). Препарат выпускают в форме порошка в капсулах для ингаляций, применяют для лечения обструктивных заболеваний легких (бронхит, эмфизема). Он обладает высоким сродством к мускариновым рецепторам, конкурентно блокирует М₃-холинорецепторы в дыхательных путях, оказывает бронхолитическое действие. Эффект развивается через 30 мин и продолжается не менее 24 ч. При длительном применении (более года) толерантности нет. Препарат не применяют для купирования бронхоспазма. Нежелательные побочные реакции и

противопоказания такие же, как и у всех холинолитиков, возможны аллергические реакции немедленного типа.

Высокоспецифичными конкурентными блокаторами муска-риновых рецепторов М₃-типа являются препараты толтеродин (детрузитол*) и солифенацин (везикар*). Наибольшая селективность проявляется в отношении рецепторов мочевого пузыря, снижается сократительная активность детрузора (сфинктер мочевого пузыря). Препарат применяют при гиперактивности мочевого пузыря с частыми позывами к мочеиспусканию, учащенным мочеиспусканием и/или недержанию мочи. После приема таблеток толтеродина внутрь T_{1/2} составляет 2-3 ч, а у его активного 5-гидроксиметильного метаболита T_{1/2} 3-4 ч. Капсулы детрузитола* пролонгированного действия 24 ч. Солифенацин более длительного действия T_{1/2} 45-68 ч, принимают один раз в сутки. При длительном приеме возникает сухость во рту, глотке, полости носа, в глазах, на коже.

Препараты

Список А

Атропин (*Atropinum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая - 0,001 г, суточная - 0,003 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,0005 г; ампулы по 1 мл 0,1% раствора, 1% глазная мазь, глазные пленки, содержащие 0,0016 г.

Платифиллин (*Platyphyllinum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая - 0,01 г, суточная - 0,03 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,005 г; ампулы 0,2% раствора по 1 мл.

Метациния йодид (*Methacinum iodide*). Синоним: Метацин.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,005 г, суточная - 0,015 г; под кожу, в вену и внутримышечно: разовая - 0,002 г, суточная - 0,006 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,002 г; ампулы по 1 мл 0,1% раствора.

Список Б

Пирензепин (*Pirenzepinum*). Синоним: Гастроцепин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 и 0,05 г; ампулы по 2 мл, 0,01 г сухого препарата с растворителем. Тропикамид (*Tropicamide*). Синоним: Мидриацил*.

Формы выпуска: глазные капли 0,5 и 1% во флаконах-капельницах по 5 и 10 мл.

7.2.3. Н-холиноблокирующие средства

Н-холиноблокаторы избирательно блокируют Н-холинорецепторы различных тканей организма. К ним относят лекарственные препараты, блокирующие Н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев (ганглиоблокаторы), и средства, блокирующие Н-холинорецепторы скелетных мышц (миорелаксанты периферического действия).

7.2.3.1. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторами называют средства, блокирующие Н-холинорецепторы ганглиев симпатической и парасимпатической системы, мозгового слоя надпочечников, каротидных клубочков.

Ганглиоблокаторы делают рецепторы указанных тканей нечувствительными к ацетилхолину. В результате импульсы из ЦНС задерживаются на уровне ганглиев и не достигают исполнительных органов. По химическому строению ганглиоблокаторы относят к бис-четвертичным аммониевым соединениям (гексаметония бензосульфат, азаметония бромид, трепирия йодид) или третичным аминам (пемпидин). Четвертичные аммониевые соединения плохо всасываются из ЖКТ, поэтому их вводят внутривенно или внутримышечно. Классифицируются на препараты длительного действия (4-7 ч): гексаметония бензосульфат (бензогексоний*), азаметония бромид; и короткого действия (10-15 мин): трепирия йодид (гигроний*).

В настоящее время в медицинской практике используют в основном гипотензивное действие азаметония бромида. Ганглиоблокаторы уменьшают проведение сосудосуживающих импульсов через ганглии симпатических нервов к кровеносным сосудам, тем самым понижая артериальное давление. Секреция адреналина из мозгового вещества надпочечников значительно уменьшается, его содержание в крови падает, происходит ослабление сосудистых реакций, и АД снижается. Ганглиоблокирующие средства применяют в основном при гипертоническом кризе (резком повышении АД, создающем опасность для жизни). Ганглиоблокаторы применяют в комбинированной терапии отека легких и мозга, используют при хирургических вмешательствах, при операциях на мозге, сердце. В результате наступающего падения АД (гипотония) уменьшается возможность кровотечений, что облегчает проведение операции. В анестезиологии дробным введением ганглиоблокаторов удается снизить АД до желаемого уровня, таким образом достигают контролируемой или управляемой гипотонии. Среднее АД при этом не должно быть ниже 60-70 мм рт.ст., иначе возможны коллапс, малокровие мозга. При передозировке средств рекомендуют ввести сосудосуживающие средства периферического действия: эфедрин, фенилэф-рин, норэпинефрин.

Ганглиоблокаторы, нарушая проведение возбуждения через парасимпатические ганглии, вызывают тот же эффект, что и М-холиноблокирующие средства. Они, подобно атропину, угнетают двигательную активность желудочно-кишечного тракта, уменьшают желудочную и кишечную секрецию; при этом переваривающая сила желудочного сока уменьшается, содержание в нем соляной кислоты падает. Благодаря этому ганглиоблокирующие средства раньше широко использовали в клинике при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и при спазмах гладких мышц кишечника, желчного пузыря, бронхов и других органов. При применении ганглиоблокаторов как гипотензивных средств наблюдают побочные явления: расширение зрачков, нарушение аккомодации, сухость во рту, понижение аппетита, сонливость, задержку мочи, атонию кишечника, запор, ортостатическую гипотензию. При лечении ганглиоблокирующими средствами необходимо тщательно следить за уровнем АД. В целях профилактики резкого падения АД больному рекомендуют после приема препарата лежать в течение 2 ч. Ганглиоблокирующие средства не следует принимать пожилым людям при органических заболеваниях сердца, выраженном атеросклерозе.

Азаметония бромид (Пентамин*) блокирует Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев и тормозит передачу нервного импульса с преганглионарных на постганглионарные волокна вегетативных нервов. Происходят снижение артериального давления, нарушение аккомодации, расширение бронхов, снижение моторики ЖКТ, уменьшение саливации, увеличение частоты сердечных сокращений, понижение тонуса мочевого пузыря. Препарат применяют при гипертоническом кризе, спазмах периферических сосудов, спазмах кишечника и желчных путей, почечной колике, отеке легких, отеке мозга и при контролируемой гипотонии.

Препараты

Список Б

Азаметония бромид (*Azamethonii bromidum*). Синоним: Пентамин*.

Высшие дозы для взрослых внутримышечно: разовая - 0,15 г (3 мл 5% раствора); суточная - 0,45 г (9 мл 5% раствора). Формы выпуска: ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора. Трепирия йодид (*Treprium iodide*). Синоним: Гигроний*.

Форма выпуска: ампулы и флаконы, содержащие по 0,1 г вещества.

7.2.3.2. Миорелаксанты скелетных мышц (курареподобные вещества)

Миорелаксантами скелетных мышц называют средства, расслабляющие скелетные мышцы (от греч. *mys*- мышцы, *relaxatio*- ослабление). Расслабления скелетных мышц достигают двумя путями:

- угнетение ЦНС - так действуют средства для наркоза и в больших дозах транквилизаторы (хлордиазепоксид, диазепам), обладающие миорелаксирующим действием;
- угнетение передачи возбуждения с двигательных нервов непосредственно на скелетные мышцы - так действуют курареподобные вещества (миорелаксанты периферического действия).

Миорелаксанты по механизму действия подразделяют на анти-деполяризующие (тубокурарин[®], пипекурония бромид, атракурия безилат) и деполяризующие (суксаметония иодид) ЛС.

Для понимания особенностей действия средств, расслабляющих мускулатуру, следует вспомнить механизм передачи возбуждения с нерва на мышцу. Функция нервного окончания состоит в синтезе, хранении и выделении ацетилхолина. В момент прихода нервного импульса из нервного окончания через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель выделяется порция ацетилхолина, который взаимодействует с Н-холинорецепторами на постсинаптической мембране мышечного волокна. В момент взаимодействия изменяется электрический потенциал постсинаптической мембраны - развивается деполяризация. Деполяризация синаптической области служит стимулом к возникновению и распространению деполяризации по всему мышечному волокну, т.е. развитию возбуждения, которое распределяется в глубину мышцы и приводит к ее сокращению. Нарушение нервно-мышечной передачи может наступить, если помешать взаимодействию холинорецепторов с медиатором (так действуют недеполяризующие или антидеполяризующие миорелаксанты) или не дать возможность синапсу достаточно быстро восстановить исходное состояние. Синапс «застывает» в деполяризованном (гиперполяризованном) состоянии и перестает функционировать. По такому принципу действуют деполяризующие миорелаксанты.

Расслабление мышц при действии курареподобных средств происходит в определенной последовательности. В первую очередь они блокируют нервно-мышечные синапсы мелких мышц - мимических мышц лица, затем мышцы кистей рук, далее шеи, конечностей (вначале ноги, затем руки); спины и в последнюю очередь межреберных мышц и диафрагмы.

Восстановление функций мышц происходит в обратной последовательности к их релаксации.

Практическое применение препараты с курареподобным действием нашли в анестезиологии для расслабления скелетных мышц во время операций. Используя курареподобные препараты в комбинации со средствами для наркоза, необходимо создать все условия для проведения искусственного дыхания в связи с возможной остановкой дыхания. При некоторых операциях на органы грудной полости (легкие, сердце, пищевод) курареподобные препараты назначают в дозах, выключающих дыхание, и больного переводят на управляемое искусственное дыхание, осуществляемое с помощью специальной аппаратуры в ритме естественного дыхания.

Курареподобные препараты применяют при заболеваниях ЦНС, сопровождающихся

повышенным тонусом скелетных мышц. Последнее время курареподобные средства используют для лечения посттравматического столбняка в комбинации с другими видами терапии.

Тубокурарин[®] применяли для расслабления скелетных мышц в случаях, когда необходима длительная миорелаксация. После введения тубокурарина[®] в вену через 1-2 мин начинается мышечное расслабление, а через 3-4 мин эффект развивается полностью, продолжается 20-40 мин. При необходимости более длительного эффекта его вводили повторно, причем каждая последующая доза должна быть вдвое меньше предыдущей. В среднем на операцию использовали 40-50 мг тубокурарина[®].

К числу современных ЛС, используемых в хирургической практике, относят *пипекурония бромид* (ардуан^{*}). Ардуан^{*} является миоре-лаксантом средней продолжительности действия. Миорелаксация наступает через 1 мин, пик эффекта наступает через 3-4,5 мин и продолжается 35-45 мин. Мышечный тонус восстанавливается через 60 мин. В больших дозах обладает ганглио-блокирующим действием; не вызывает высвобождения гистамина. Антагонистом миорелаксантов с антидеполяризующим действием являются ингибиторы холинэстеразы (неостигмина метил-сульфат). На сердечно-сосудистую систему они не оказывают выраженного действия, но в связи с ганглиоблокирующим действием в больших дозах могут понижать АД. Они обладают способностью высвобождать гистамин из тканей, что вызывает спазм бронхов.

Суксаметония иодид или хлорид (Дитилин^{*}, Листенон^{*}) относят к препаратам с деполяризующим типом действия; он отличается кратковременностью эффекта. Введение 1-1,5 мл 1% раствора дитилина^{*} вызывает кратковременное расслабление мышц длительностью 5-7 мин. В организме под влиянием ХЭ быстро разлагается на холин и янтарную кислоту. Препарат применяют внутривенно. Для длительного расслабления мускулатуры препарат вводят фракционно в дозе 0,2-1 мг/кг массы тела больного, с интервалом 5-7 мин. Повторные дозы действуют более продолжительно. Мышечные боли, возникающие спустя 10-12 ч, - основное его осложнение после приема дитилина^{*}. Нельзя смешивать растворы дитилина с растворами барбитуратов (образуется осадок) и кровью (происходит гидролиз). Неостигмина метилсульфат (прозерин^{*}) не является антагонистом суксаметония и даже, наоборот, усиливает его действие, при передозировке вводят свежую донорскую кровь, содержащую псевдохолинэстеразу, которая гидролизует суксаметоний.

Препараты

Список А

Тубокурарин[®] (*Tubocurarine chloride*). Форма выпуска: ампулы по 2 и 5 мл 1% раствора.
Пипекурония бромид (*Pipecuronii bromidum*). Синоним: Ардуан^{*}.

Форма выпуска: ампулы, содержащие 4 мг лиофилизированно-го вещества с 0,9% раствором натрия хлорида. Суксаметония иодид (*Suxamethonii iodidum*). Синонимы: Дитилин^{*}, Листенон^{*}, Миорелаксин[®]. Форма выпуска: ампулы по 10 мл 2% раствора.

7.3. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АДРЕНОМИМЕТИКИ)

Адреномиметиками называют средства, действующие подобно медиатору норадреналину, стимулирующие адренорецепторы. Процесс передачи импульса возбуждения в адренергических синапсах включает несколько этапов (см. рис. 7.3): синтез медиатора в нервном окончании, депонирование его в везикулах (пузырьках) адренергических нервов. Медиатором (нейротрансммиттером, передатчиком) возбуждения в адренергических синапсах является норадреналин (реже адреналин и дофамин). Нервные импульсы достигают окончаний нервов и

вызывают освобождение медиатора из везикул в синаптическую щель. Медиатор возбуждает адрено-рецепторы мембраны клеток исполнительных органов, что сопровождается специфическими эффектами (усилением сократимости миокарда, сужением артериол, подъемом артериального давления, расслаблением мускулатуры бронхов и т.д.). После взаимодействия с рецепторами большая часть норадреналина и его метаболитов (70-80%) обратно захватывается пресинаптической мембраной и используется снова. Другая, меньшая часть (10-15%) медиатора подвергается инактивации соответствующими ферментами: MAO, катехол-О-метилтрансфераза.

Адренорецепторы мембран клеток исполнительных органов имеют неодинаковую чувствительность к различным лекарственным веществам, их разделяют на α - и β -адренорецепторы. В свою очередь, α -адренорецепторы разделяют на α_1 - и α_2 -адренорецепторы, а β -адренорецепторы - β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецепторы.

Стимуляция разных адренорецепторов ЛС сопровождается соответствующими изменениями функций органов и тканей (см. табл. 7.2). С помощью ЛС можно изменять функции адренергических синапсов, регулируя специфическую деятельность систем и внутренних органов (сердце, бронхи).

В зависимости от характера действия на адренергический синапс (стимуляция или блокада адренорецепторов, уменьшение выброса медиатора окончаниями адренергических нервов, торможение инактивации и обратного захвата медиатора) ЛС делятся на адреномиметики и адреноблокаторы.

ЛС, возбуждающие адренорецепторы (адреномиметики), принято различать по их действию на адренорецепторы: стимуляторы α -и β -адренорецепторов (эпинефрин, норэпинефрин); стимуляторы α_1 -адренорецепторов (фенилэфрин, мидодрин); стимуляторы α_2 -адренорецепторов: периферические (антиконгестанты) - нафа-золин, ксилометазолин, оксиметазолин; преимущественно центрального действия - клонидин, гуанфацин; стимуляторы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (изопреналин); стимуляторы β_1 -адренорецепторов (добутамин); стимуляторы β_2 -адренорецепторов (сальбута-мол, фенотерол, гексопреналин, салметерол); симпатомиметики (непрямые адреномиметики) - эфедрин и его препараты.

Эпинефрин (Адреналин*) возбуждает α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторы. Для медицинских целей его получают из надпочечников убойного скота и синтетическим путем. По химической структуре он соответствует эндогенному. Эндогенный образуется главным образом в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Эпинефрин оказывает влияние на все органы и системы, иннервируемые адренергическими нервами. Наибольшее внимания с точки зрения практической медицины заслуживает действие эпинефрина на сердечно-сосудистую систему. Важным является обстоятельство, что сосуды различных областей организма неодинаково реагируют на введение эпинефрина. Сосуды кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости и почек под влиянием эпинефрина сужаются, а сосуды сердца, скелетных мышц и мозга расширяются. В условиях целого организма сужение сосудов брюшной полости и кожи под влиянием эпинефрина приводит к резкому повышению артериального давления, в результате чего наступает перераспределение крови из органов брюшной полости в сосуды других областей тела. Эпинефрин усиливает и учащает сердечные сокращения, облегчает атриовентрикулярную проводимость, воздействуя на β_1 -адренорецепторы сердца. Повышая автоматизм волокон проводящей системы сердца, может вызвать развитие сердечной аритмии. Эпинефрин расслабляет гладкие мышцы бронхов (снимает бронхоспазм) и кишечника. Под его влиянием расширяется зрачок, так как радиальная мышца радужки сокращается. Эпинефрин усиливает сокращения матки, а также влияет на углеводный обмен: содержание глюкозы в крови повышается, распад гликогена в печени увеличивается. Усиливается тканевой обмен.

Возбуждающее действие эпинефрина на ЦНС выражено в слабой степени, так как он практически не проникает через ГЭБ.

Эпинефрин - вещество очень нестойкое, быстро разлагается, особенно в растворах. Растворы сначала приобретают розовую окраску, а затем буреют. Растворы с бурой окраской не должны применяться с лечебными целями. Эпинефрин в желудке быстро теряет свою активность, не успевая всосаться в кровь, поэтому его назначают подкожно, внутримышечно, иногда внутривенно, в зависимости от экстренности ситуации. Его применяют как сосудосуживающее средство местно при воспалительных процессах слизистой оболочки носа и глаза, добавляют к растворам мест-ноанестезирующих средств для усиления анестезии. Эпинефрин для общего действия показан при остром падении артериального давления, коллапсе, при травматическом и анафилактическом шоке и других тяжелых аллергических состояниях, для купирования приступа бронхиальной астмы, при остановке сердца, при гипогликемической коме (передозировка инсулина).

Препарат в тканях быстро метаболизируется, поэтому продолжительность его действия в организме кратковременная. Для получения более длительного эффекта эпинефрин вводят внутривенно капельным методом (инстиляция). При подкожном введении эффект препарата проявляется через 6-15 мин, достигает максимума через 20 мин и продолжается 1-4 ч, как и при внутримышечном введении. Вазоконстрикция обычно проявляется в течение 5 мин при местном применении и продолжается до 1 ч. Препарат выпускают в виде адреналина гидрохлорида* и эпинефрина гидро-тарtrate*. По действию они совершенно одинаковы, но эпинефрин гидротартрат* более стоек, его можно долго хранить. В связи с разницей в молекулярной массе эпинефрин гидротартрат* применяют в более высокой дозе, чем адреналина гидрохлорид*. Следует помнить, что при совместном применении эпинефрина и препаратов наперстянки может происходить увеличение токсичности и аритмогенности сердечных гликозидов. Нельзя применять эпинефрин при наркозе галотаном в связи с появлением аритмии. Эпинефрин противопоказан при гипертонии, сахарном диабете, беременности, выраженном атеросклерозе.

Норэпинефрин (Норэпинефрин гидротартрат*) вызывает почти те же явления, что и раздражение симпатических нервов. По своему действию он несколько отличается от эпинефрина, так как возбуждает преимущественно α_1 -адренорецепторы. Норэпинефрин сильнее повышает артериальное давление и в то же время обладает меньшей токсичностью, не учащает сердечный ритм. Норэпинефрин расширяет коронарные сосуды сердца, а сосуды мозга сужает и почти не действует на гладкие мышцы бронхов. Норэпинефрин, подобно эпинефрину, очень быстро инактивируется в тканях, поэтому его вводят в вену капельным способом. В настоящее время норэпинефрин находит применение в качестве сосудосуживающего средства для повышения артериального давления, так как в ряде случаев он дает более благоприятный эффект, чем эпинефрин.

Фенилэфрин (Мезатон*) по фармакологическим свойствам сходен с норэпинефрином, но обладает меньшей силой действия. Фенилэфрин более стоек, чем эпинефрин, выдерживает стерилизацию и не теряет активность при приеме внутрь. Его применяют главным образом как сосудосуживающее средство: при коллапсе, шоковых состояниях, спинно-мозговой анестезии, кровопотерях; внутрь, подкожно или внутривенно для повышения артериального давления. При вазомоторных ринитах, сенном насморке, конъюнктивитах - местно, с целью получить сужение сосудов и уменьшить набухание слизистых оболочек. Фенилэфрин как сосудосуживающее средство содержится во многих комбинированных препаратах, выпускаемых под торговыми названиями Адрианол*, Виброцил*. Фенилэфрин добавляют (вместо эпинефрина) к растворам местноанестезирующих средств для сужения сосудов на месте введения раствора. Его

применяют при глаукоме, так как он уменьшает секрецию водянистой влаги в глазу. При внутривенном введении эффект препарата наступает немедленно и продолжается 15-20 мин. При внутримышечном введении эффект проявляется через 10-15 мин и сохраняется до 1-2 час. При подкожном применении прессорный эффект наступает через 10-15 мин и продолжается до 1 ч. Противопоказания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, склонность к спазмам сосудов. *Нафазолин* (Нафтизин*, Санорин*) стимулирует α_2 -адренорецепторы. Антикongестивное (противоотечное) действие нафазо-лина реализуется за счет сужения сосудов при нанесении препарата на слизистую оболочку носовых ходов и за счет уменьшения притока крови к венам. Вследствие чего уменьшается отечность, гиперемия, экссудация слизистых оболочек носа, придаточных пазух носа. Происходит восстановление носового дыхания, нарушенного при ринитах, гриппе, простудных и аллергических заболеваниях. Назначают ЛС для лечения больных острыми ринитами различной этиологии, синуситами, при отите и других простудных заболеваниях, сопровождающимися затруднением носового дыхания. При длительном применении эффект препаратов уменьшается за счет явления толерантности, поэтому через 3-5 сут использования следует сделать перерыв на несколько дней. Возникает опасность снижения секреции, развития сухости слизистой оболочке и образования трещин, в которые легко проникает патогенная микрофлора. Болезнь может перейти в хроническую форму, или могут возникнуть вторичные инфекции. При местном применении растворов вазоконстрикция проявляется в течение 10 мин и продолжается до 2-6 ч. При ринитах вводят в нос взрослым 1-2 капли препарата 2-3 раза в день. При носовых кровотечениях применяют тампоны, смоченные 0,05% раствором. Не рекомендуют использовать при хронических ринитах. При длительном применении эффект препарата уменьшается. Не следует применять его одновременно с ингибиторами МАО или после окончания их применения (10 сут) из-за возможного повышения АД. В отличие от нафтизина*, Санорин* представляет эмульсию белого цвета, которая оказывает более продолжительный сосудосуживающий эффект (12 ч) и в меньшей степени вызывает сухость слизистой оболочки. Антикongестивным действием обладают и другие α_2 -адреномиметические средства: ксилометазолин (галазолин*, отривин*, ринонорм*), оксиметазолин (називин*, назол*), тетризолин (тизин*). Антикongестантами (противоотечными) называют средства, которые суживают сосуды, уменьшают приток крови и накопление жидкости в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазухах.

Средства, стимулирующие преимущественно центральные α_2 -адренорецепторы сосудодвигательных (вазомоторных) центров головного мозга, - клонидин, гуанфацин - применяют при артериальной гипертензии (см. Антигипертензивные средства).

Изопреналин (Изадрин*) по химическому строению близок к эпинефрину. Изопреналин действует преимущественно на β -адренорецепторы. Особенностью препарата является выраженная способность расслаблять гладкие мышцы бронхов, а сосудосуживающие свойства выражены слабо. Его применяют главным образом в виде ингаляций при приступах бронхиальной астмы, в рентгенологии - при бронхоскопии, бронхографии. Побочное действие может проявляться тахикардией, иногда аритмией сердца за счет возбуждения β_1 -адренорецепторов миокарда. Последний побочный эффект отсутствует у других бронхорасширяющих препаратов - сальбутамола, фенотерола.

Добутамин (Добутрекс[®]) избирательно стимулирует β_1 -адрено-рецепторы миокарда. Практически не влияет на α -адренорецепторы сосудов и системное артериальное давление. Увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца. Препарат увеличивает коронарный кровоток. В связи с усилением сердечного выброса улучшается почечный кровоток и усиливается диурез у пациентов с заболеваниями сердца. В ЖКТ препарат разрушается. При внутривенном введении пик плазменной концентрации и максимальный

эффект отмечают через 10 мин после введения. После прекращения инфузии эффект быстро исчезает. $T_{1/2}$ около 2 мин. Добутамин используют только в стационаре, вводят внутривенно под врачебным контролем. Самостоятельное применение пациентом исключено.

Фенотерол (Беротек*, Партусистен*) избирательно стимулирует β_2 -адренорецепторы бронхов и матки, в связи с чем имеет менее выраженные побочные действия со стороны сердечно-сосудистой системы, по сравнению с неизбирательными стимуляторами β -адренорецепторов. Расширяет бронхи, оказывает токолитическое действие (расслабляет мускулатуру матки). При ингаляционном применении эффект наступает через 5 мин, достигает максимума через 0,5-1 ч и продолжается 2-3 ч. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, пик плазменной концентрации достигается в течение 2-3 ч, а при ингаляционном введении - в течение 0,5-1 ч. Фенотерол выводится из организма через ЖКТ с мочой.

Сальбутамол (Сальбупарт®, Вентолин*) избирательно стимулирует β_2 -адренорецепторы и близок по действию к фенотеролу, но фенотерол действует быстрее и короче, чем сальбутамол. Они отличаются от изопrenalина мало выраженным влиянием на

β_1 -адренорецепторы сердца и в терапевтических дозах не вызывают тахикардии. Сальбутамол оказывает бронхорасширяющее и токолитическое действие. После ингаляции бронхорасширяющее действие развивается через 15 мин, максимальный эффект - через 1,5 ч и продолжается до 5 ч.

Эфедрин - алкалоид, источником получения которого являются различные виды эфедры. Эфедрин незначительно возбуждает α - и β -адренорецепторы организма, а также способствует выделению медиатора норадреналина окончаниями адренергических нервов. Он вызывает повышение артериального давления, как результат - сужения сосудов, расширение бронхов, угнетение перистальтики кишечника и повышение содержания глюкозы в крови. По эффективности уступает эпинефрину, но превосходит его по продолжительности действия. Эфедрин возбуждает ЦНС. Его применяют при снижении АД, бронхиальной астме, крапивнице, сенной лихорадке, вазомоторном рините. Он противопоказан при атеросклерозе, повышенном АД, бессоннице. При приеме внутрь эффект наступает через 15-30 мин и продолжается от 3 до 5 ч. При внутримышечном введении действие препарата проявляется через 10-20 мин, продолжается 0,5-1 ч. Не следует использовать эфедрин в конце дня и перед сном во избежание нарушения сна. Эфедрин быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь. При повторном введении наблюдают тахифилаксию за счет быстрого истощения запасов медиатора в окончаниях симпатических волокон. При применении эфедрина могут возникать побочные эффекты: нервное возбуждение, бессонница, сердцебиение, тошнота, снижение аппетита, головная боль. Эфедрин усиливает стимулирующее влияние психостимуляторов на ЦНС.

Препараты

Список Б

Эпинефрин (*Epinephrinum*). Синоним: Адреналин* (*Adrenalinum*).

Высшие дозы: для взрослых п/к разовая - 1 мл, суточная - 5 мл.

Формы выпуска - эпинефрина гидрохлорид: флакон по 10 мл 0,1% раствора для наружного применения; ампула по 1 мл 0,1% раствора для инъекций; эпинефрина гидротартрат: ампула по 1 мл 0,18% раствора для инъекций; флакон по 10 мл 0,18% раствора для наружного применения.

Норэпинефрин (*Norepinephrine*).

Синонимы: Норадреналина гидротартрат* (*Noradrenalinum hydro-tartras*).

Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,2% раствора. Фенилэфрин (*Phenylephrinum*). Синоним: Мезатон*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,03 г, суточная - 0,15 г; под кожу и внутримышечно: разовая - 0,01 г, суточная - 0,05 г; в вену: разовая - 0,005 г, суточная - 0,025 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,01 г; ампулы по 1 мл 1% раствора.

Нафазолин (*Naphazolinum*).

Синонимы: Нафтизин*, Санорин*.

Формы выпуска: флаконы по 10 мл, содержащие 0,05% и 0,1% растворы.

Санорин* - эмульсия, содержащая 0,1% нафазолина нитрата, во флаконах по 10 мл.

Изопреналин (*Isoprenalinum*). Синонимы: Изадрин*, Эуспиран*.

Формы выпуска: 0,5 и 1% растворы во флаконах по 10 и 25 мл; сублингвальные таблетки по 5 мг. Добутамин (*Dobutaminum*). Синоним: Добутрекс*.

Формы выпуска: флакон по 20 мл, содержащий 0,25 г лиофили-зированной порошка; 5% раствор в ампулах по 5 мл. Фенотерол (*Phenoterolum*). Синонимы: Беротек*, Партусистен*.

Формы выпуска: в аэрозольных баллонах по 10 и 15 мл с дозированным клапаном по 200 и 300 разовых доз; таблетки по 5 мг; 0,1% раствор для ингаляций во флаконах-капельницах по 20 мл; 0,5 мг раствора для инфузий в ампулах по 10 мл.

Сальбутамол (*Salbutamolum*).

Синонимы: Сальбупарт*, Вентолин*.

Формы выпуска: аэрозольный баллон по 10 мл, содержащий по 200 и 400 разовых доз; таблетки 0,002 и 0,004 г; 0,1% раствор в ампулах по 5 мл.

Эфедрин (*Ephedrinum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая - 0,05 г, суточная - 0,15 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 мг и 0,002 г, 0,003 г, 0,001 г; 5% раствор в ампулах по 1 мл; 2 и 3% растворы во флаконах по 10 мл.

7.4. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНорецепторы (АДРЕНоблокаторы)

Адреноблокаторами называют средства, которые блокируют адренорецепторы и уменьшают их чувствительность к медиатору норадреналину или адреномиметическим средствам. Адрено-блокаторы подразделяют на избирательные и неизбирательные прямого и непрямого действия (симпатолитические средства). Блокаторы α_1 - и α_2 -адренорецепторов: дигидроэрготамин, блокаторы α_1 -адренорецепторов: празозин, доксазозин, теразозин, тамсулозин; блокаторы β_1 - и β_2 -адренорецепторов: пропранолол, тимолол, надолол; блокаторы β_1 -адренорецепторов (кардиоселективные): атенолол, метопролол, бетаксоллол, бисопролол, карведилол; блокаторы α_1 - и β -адренорецепторов (гибридные): лабеталол*, проксодолол*; антиадренергические средства непрямого действия (симпатолитики): резерпин.

7.4.1. α -Адреноблокаторы

К неизбирательным α -адреноблокаторам относят дигидри-рованный алкалоид спорыньи - дигидроэрготамин. Ослабляя сосудистый тонус, он снимает спазмы сосудов и понижает артериальное давление. Дигидроэрготамин с успехом применяют при мигрени.

Ницерголин (Сермион*) оказывает спазмолитическое действие, расширяя сосуды головного мозга и периферические сосуды. Мало влияет на артериальное давление. Применяют при нарушении мозгового кровообращения, мигрени, при расстройствах периферического кровообращения (заболевания сосудов конечностей - облитерирующий эндартериит, болезни Рейно), диабетической ретинопатии, ишемических поражениях зрительного нерва и дистрофических заболеваниях роговицы глаза.

7.4.1.1. α -Адреноблокаторы

Празозин (Минипресс[®], Пратсиол[®]), доксазозин (кардура*, тонокардин*), теразозин избирательно блокируют α_1 -адренорецепторы и различаются по продолжительности действия: 6-8 ч, 36 ч и 24 ч соответственно. Расширяют сосуды, артериолы и вены. Снижают общее периферическое сопротивление, таким образом уменьшая венозный возврат крови к сердцу, что снижает пред- и постнагрузку на миокард. Препараты не влияют на силу сердечных сокращений, практически не оказывают влияния на почечный кровоток. Блокируют α_1 -адренорецепторы, расположенные в предстательной железе, что позволяет применять их при аденоме предстательной железы. При длительном применении уменьшается уровень общего холестерина, угнетается агрегация тромбоцитов, усиливается регрессия гипертрофии левого желудочка. Тамсулозин (омник*) преимущественно блокирует α_1 -адренорецепторы (подтипы α_{1A} и α_{1D}) гладких мышц предстательной железы, уретры и шейки мочевого пузыря, тем самым улучшается отток мочи и устраняются основные симптомы аденомы простаты. Применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Препарат практически не влияет на тонус сосудов и АД.

7.4.2. β -Адреноблокаторы

Блокируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы, преимущественно оказывая влияние на миокард, уменьшают частоту, силу сокращений и минутный объем сердца. Снижается потребность миокарда в кислороде. Главным представителем является пропранолол (ана-прилин*). Подобно анаприлину действуют пиндолол (вискен*), надолол (коргард 80*) - β -адреноблокаторы неизбирательного действия, в отличие от кардиоселективных атенолола (тенор-мин[®]), метопролола (беталок*), карведилола и других, которые избирательно блокируют β_1 -адренорецепторы сердца и не влияют на β_2 -рецепторы бронхов. Некоторые β -адреноблокаторы проявляют одновременно стимулирующее (частично агонистическое) действие на адренорецепторы - внутренняя симпатомиметическая активность (табл. 7.4). Такие препараты невыраженно влияют на частоту сердцебиения, сердечный выброс, в меньшей степени вызывают бронхоспазм и синдром отмены. Основная фармакологическая особенность адреноблокаторов - выраженное гипотензивное действие.

β -адреноблокаторы обладают также антиангинальным и антиаритмическим действием. Неселективные β -адреноблокаторы влияют не только на сердечно-сосудистую систему, но и на другие системы организма. Пропранолол и другие липофильные β -адреноблокаторы легко проникают через ГЭБ и оказывают влияние на ЦНС. При этом нарушаются концентрация, внимание, сон, появляются головокружения, заторможенность, чувство усталости, часто возникает депрессия, что следует учитывать при назначении лицам, работа которых требует повышенного внимания, быстрой двигательной и психической активности, например водителям транспортных средств, авиадиспетчерам и др. Препараты могут оказывать стимулирующее влияние на сократительную функцию матки за счет влияния на β_2 -адренорецепторы матки, поэтому их не рекомендуют беременным. ЛС также применяют для снижения внутриглазного давления при глаукоме. Неселективные и селективные β -адреноблокаторы способны снизить опасность инфаркта миокарда и увеличить продолжительность жизни.

Таблица 7.4. Сравнительная характеристика β -адреноблокаторов

Продолжительность действия	β_1, β_2 -адрено-блокаторы	β_1 -адрено-блокаторы	Торговые названия (синонимы)	Выраженность дополнительных эффектов действия		Растворимость	
				ВСМА*	МСЭ**	Липофильная	Гидрофильная
Короткая	2-3	Пропранолол	Анаприлин*	-	++	+	-
			Индерал*				
Средняя	1-2	Окспренолол	Тразикор	+	+	+	-
			3-7	Метопролол	Беталок* Эгилок*	-	+/-
	4-8	Пиндолол	Вискен*	++	+	+	+
	5-6	Тимолол	Тимоптик* Окумед*	-	+/-	+	-
	6-9	Атенолол	Тенормин*	-	-	-	+
Длительная	20-24	Надолол	Коргард 80*	-	-	-	+
	24	Бисопролол	Конкор	-	-	+	+
	14-24	Бетаксолол	Локрен* Бетоптик*	-	+	+	-
	40	Небиволол	Небилет	-	-	+	+

* ВСМА - внутренняя симпатомиметическая активность. ** МСЭ - мембраностабилизирующий эффект.

Пропранолол (Анаприлин*, Индерал[®], Обзидан*) способствует уменьшению силы и частоты сердечных сокращений, снижению потребности миокарда в кислороде, понижению артериального давления. Гипотензивный эффект обусловлен снижением сердечного выброса (отрицательное инотропное действие), торможением высвобождения протеолитического фермента ренина из клеток почек (юкстагломерулярные клетки) и, как следствие, снижением тонуса периферических сосудов. Кроме того, гипотензивное действие связывают с угнетающим влиянием на ЦНС и, возможно, с восстановлением чувствительности барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты. Антиангинальный эффект обусловлен блокадой β_1 -адренорецепторов сердца, что приводит к уменьшению сократимости миокарда, понижению частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие), уменьшению потребности миокарда в кислороде. Антиаритмическое действие препарата связано с уменьшением аритмогенных симпатических влияний на проводящую систему сердца, торможением автоматизма и скорости распространения импульса через атриовентрикулярный узел. Мембраностабилизирующий эффект пропранолол обусловлен влиянием на мембраны натриевых каналов. Повышение тонуса бронхов связано с блокадой β_2 -адренорецепторов (побочный эффект). К другим побочным эффектам относят тошноту, рвоту, диарею, брадикардию, головокружение. Назначают пропранолол внутрь по 0,01-0,03 г 3-4 раза в день за 15-20 мин до еды, а также в виде инъекций. В вену вводят со скоростью 1 мл 1% раствора в минуту не более 5-10 мг под контролем электрокардиограммы.

Пиндолол (Вискен*) является β -адреноблокатором средней продолжительности действия. Обладает внутренней симпатомиметической активностью, поэтому в меньшей степени уменьшает частоту сердечных сокращений, сердечный выброс. При применении препарата редко возникают бронхоспазм и синдром отмены. Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие. Пиндолол по активности уступает пропранололу (ана-прилину*).

Надолол (Коргард 80*) обладает антиангинальной активностью, применяют для лечения ишемической болезни сердца. Эффективен при артериальной гипертензии начальных стадий и наджелудочковых аритмиях.

Тимолол (Арутимол*, Окумед*, Тимоптик*) по действию и показаниям к применению близок к анаприлину*. Широкое применение тимолол получил в качестве средства для снижения внутриглазного давления при глаукоме. Действие препарата связано с уменьшением секреции водянистой влаги и незначительным усилением оттока жидкости из передней камеры глаза. Тимолол снижает внутриглазное давление независимо от исходного. Действие наступает через 20 мин, продолжается до суток. Побочные эффекты и основные противопоказания такие же, как и у других β -адре-ноблокаторов.

7.4.2.1. Избирательные β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные)

Атенолол (Тенормин[®]) оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие. Снижение АД обусловлено снижением сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), уменьшением сократимости миокарда и потребности миокарда в кислороде. Антиангинальный эффект обусловлен блокадой β_1 -адренорецепторов сердца, приводящей к уменьшению сократимости миокарда и потребности миокарда в кислороде. Антиаритмическое действие препарата связано с уменьшением аритмогенных симпатических влияний на проводящую систему сердца, торможением гетерогенного автоматизма и скорости распространения импульса через атриовентрикулярный узел. Кардиоселективность атенолола и других β_1 -адреноблокаторов миокарда не является абсолютной, так как в больших дозах блокирует β_2 -адренорецепторы. Препарат не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Показаниями к применению атенолола являются ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда и его профилактика, артериальная гипертензия, профилактика и лечение аритмий, феохромоцитомы, мигрень, тиреотоксикоз.

Метопролол (Беталок ЗОК*, Вазокардин*, Эгилон*) по действию и применению близок к атенололу. Метопролол понижает АД за счет снижения сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов, уменьшения массы левого желудочка и выброса ренина почками. Антиангинальный эффект обусловлен снижением системного АД, частоты сердечных сокращений и умеренным уменьшением сократимости миокарда, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Препарат обладает слабовыраженной мембраностабилизирующей активностью, уменьшает автоматизм предсердий и желудочков, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость.

Побочные эффекты: нарушение ритма и проводимости, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотензия, усиление левожелудочковой недостаточности, гиперлипидемия, сонливость, снижение половой активности. При приеме препарата во время беременности отмечают брадикардию, гипотензию, гипогликемию и угнетение дыхания у плода и новорожденных, так как метопролол проходит через плаценту. У больных пожилого возраста увеличивается риск развития гипотермии при приеме β -адреноблокаторов.

Бетаксолол (Локрен*, Бетоптик*) и *бисопролол* (Конкор*) - β_1 -адреноблокаторы длительного действия, эффект развивается через 2 ч и продолжается сутки. По действию и применению препараты аналогичны атенололу и метопрололу. Бетаксолол отличается более выраженным снижением АД и частоты сердечных сокращений в утренние часы. Антигипертензивный эффект 20 мг бетаксолола соответствует 100 мг атенолола. По уровню снижения ВГД глазные капли 0,5% Бетоптика* равноэффективны 0,5% раствору тимолола.

7.4.3. Адреноблокаторы с вазодилатирующей активностью

Небиволол (Небилет*) избирательно и конкурентно блокирует β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для медиаторов (норадреналина и адреналина). Отличительной особенностью препарата от других кардиоселективных β -адреноблокаторов является усиление высвобождения

оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора). Основное применение - эссенциальная артериальная гипертензия.

Карведилол (Дилатренд*) блокирует β_1 , β_2 -адренорецепторы и оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект за счет блокады α_1 -адренорецепторов. Антиангинальное действие препарата связано с уменьшением пред- и постнагрузки на сердце, что дает возможность применять его при ишемической болезни сердца. Снижение АД при применении карведилола усиливается за счет блокады β_1 - и α_1 -адренорецепторов. При этом активность ренина плазмы крови снижается, но почечный кровоток не изменяется. Карведилол не оказывает выраженного влияния на липидный обмен, но при длительном применении оказывает антиоксидантное действие.

7.4.4. Блокаторы α - и β -адренорецепторов, «гибридные»

Лабеталол^а применяют в основном для снижения артериального давления при гипертензии разной степени тяжести. Сочетание α_1 -, β_1 - и β_2 -адреноблокирующего действия обеспечивает надежный антигипертензивный эффект, существенно не оказывая влияния на величину сердечного выброса с частотой сердечных сокращений. При приеме внутрь максимальный эффект наблюдают через 2 ч после приема, который сохраняется до 12 ч, а иногда и дольше в зависимости от дозы. При внутривенном введении (инфузии) быстро развивается более сильный эффект - значительное снижение артериального давления, что позволяет использовать его при гипертонических кризах. Во избежание ортостатического коллапса больной должен находиться в положении лежа до введения и не менее 2 ч после введения препарата.

*Проксодолол** - отечественный препарат, угнетает продукцию внутриглазной жидкости, оказывает противоугловое действие. Его применяют при открыто-, закрытоугольной и вторичной глаукоме. После однократной инстилляцией действие препарата сохраняется 8-12 ч. При приеме препарата возможно проявление системных побочных эффектов: гипотензии, брадикардии, при бронхиальной астме возможен бронхоспазм.

7.5. СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Симпатолитики - средства, нарушающие синтез, депонирование и выделение медиатора из пресинаптической мембраны, таким образом ослабляющие действие норадреналина на адренорецепторы исполнительных органов. Симпатолитики действуют в окончаниях адренергических нервов. Конечным результатом их действия является уменьшение количества медиатора норадреналина, выделяющегося в синаптическую щель и, следовательно, торможение передачи импульсов с адренергических нервов на исполнительные органы, ослабление его действия на адренорецепторы. К симпатолитикам относят резерпин и его препараты.

Резерпин (рауседил^а) истощает запасы медиатора в синаптических пузырьках, так как нарушает процесс образования и депонирования в них норадреналина. Содержание норадреналина уменьшается в сердце, сосудах, мозговом слое надпочечников, ЦНС и других органах. Оказывает при этом выраженное гипотензивное, успокаивающее, слабое антипсихотическое действие, способствует развитию сна. Гипотензивное действие резерпина отчасти обусловлено уменьшением симпатических влияний на сердце, в результате чего уменьшается частота и сила сокращений и, как следствие, уменьшается минутный объем сердца. Резерпин входит в состав гипотензивных комбинированных препаратов, широко используемых при гипертонической болезни (Адельфан-Эзидрекс*, Кристепин*, Бринердин* и др.; см. Антигипертензивные средства). Применяют препарат внутрь, в/м, в/в для купирования гипертонического криза и при тяжелых формах гипертонической болезни. Нежелательны сочетания резерпина с β -адреноблокаторами, клонидином из-за возможности выраженного влияния на сердце и сосуды. При применении

резерпина возникают побочные эффекты: брадикардия, сонливость, общая слабость, вялость, диарея, заложенность носа и др.

Препараты

Список Б

Дигидроэрготамин (*Dihydroergotaminum*).

Формы выпуска: флаконы по 10 мл, содержащие раствор для приема внутрь (0,002 г вещества в 1 мл); ампулы по 0,001 г в 1 мл. Ницерголин (*Nicergoline*). Синоним: Сермион*.

Формы выпуска: таблетки по 0,005 г; 0,01 г и 0,03 г (покрыты оболочкой); таблетки растворимые, содержащие по 0,03 г; в ампулах и во флаконах лиофилизированный порошок 0,004 г для инъекций (в комплекте с растворителем).

Празозин (*Prazosinum*).

Синонимы: Пратсиол[®], Минипресс[®]; Адверзутен. Форма выпуска: таблетки по 0,001 г; 0,002 г; 0,005 г. Пропранолон (*Propranololum*).

Синонимы: Анаприлин*, Обзидан*, Индерал*. Формы выпуска: таблетки по 0,01 г, 0,04 г и 0,08 г; ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора.

Пиндолол (*Pindololum*). Синоним: Вискен*.

Формы выпуска: таблетки по 0,005 г, 0,01 г и 0,015 г; таблетки пролонгированного действия по 0,02 г; 0,5% раствор для приема внутрь; ампулы по 2 мл 0,004% раствора.

Надолол (*Nadolol*).

Синонимы: Коргард 80*.

Формы выпуска: таблетки по 0,02 г; 0,04 г; 0,08 г; 0,12 г; 0,16 г. Атенолол (*Atenololum*). Синонимы: Тенормин[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,1 г, 0,05 г и 0,1 г (покрыты оболочкой).

Тимолол (*Timololum*).

Синонимы: Арутимол*, Оптимол[®], Окумед*, Тимоптик*. Форма выпуска: 0,25 и 0,5% растворы во флаконах. Метопролол (*Metoprololum*).

Синонимы: Беталок ЗОК*, Вазокардин*, Спесикор[®]. Формы выпуска: таблетки по 0,025 г; 0,05 г и 0,1 г; ампулы по 5 мл 1% раствора.

Бетаксоллол (*Betaxololum*).

Синонимы: Бетак*, Бетоптик*, Локрен*.

Формы выпуска: 0,5% растворы во флаконах по 5 мл; таблетки по 0,02 г.

Лабеталол[®] (*Labetalolum*).

Формы выпуска: таблетки по 0,1 и 0,2 г; ампулы по 5 мл 1% раствора.

Резерпин (*Reserpinum*)

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,002 г, суточная - 0,01 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,0001 г и 0,00025 г. Рауседил[®] в ампулах 0,1 (0,25)% 1 мл.

РАЗДЕЛ IV

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Нервную систему подразделяют на центральную и периферическую. Центральная нервная система состоит из нейронов и их отростков (аксонов и дендритов), расположенных в головном и спинном мозге. Высшие функции нервной системы: способность к продуктивной мыслительной деятельности, осознанию сигналов из окружающей среды, абстрактному мышлению и запоминанию - связаны с деятельностью коры головного мозга, которая служит структурной основой сознания и интеллекта.

Движения, которые может выполнять человек, достаточно разнообразны, каждое из них обусловлено специфической активацией моторных нейронов. Лишь наиболее простые движения (например, отдергивание конечностей или почесывание) осуществляются изолированным спинным мозгом. Все остальные сложные движения, от координированной ходьбы до исполнения музыкальных произведений, требуют участия центральных областей большого мозга. Они регулируют активность мотонейронов спинного мозга через нисходящие спинно-мозговые пути. К высшим центрам регуляции движений относят кору большого мозга, осуществляющую контроль над пирамидной и экстрапирамидной системами, базальными ганглиями и мозжечком.

Функции внутренних органов регулируют нервные центры вегетативной системы, а также центры гипоталамуса и лимбической системы, импульсы из которых доходят до внутренних органов через волокна и узлы вегетативной нервной системы (ВНС). Все эти структуры участвуют в поддержании постоянства внутренней среды организма и влияют на работу всех его систем: сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, выделительной, половой, дыхательной, а также влияют на обмен веществ.

В глубине продолговатого мозга расположен каудальный отдел ретикулярной формации - сеть вставочных нейронов, охватывающая все отделы ствола мозга от продолговатого до промежуточного. Ретикулярная формация играет важную роль в интеграции поступающих в ЦНС сигналов и в контроле над деятельностью всех моторных и вегетативных нервов; она имеет также первостепенное значение для активации коры большого мозга, поддержания сознания. Нервная система регулирует все процессы жизнедеятельности организма. Ее основными функциями являются восприятие и оценка влияний окружающей и внутренней среды человека, обеспечение высших психических функций, в том числе интеллекта, контроль функций внутренних органов и скелетной мускулатуры. Нарушения деятельности ЦНС приводят к функциональным и даже органическим расстройствам работы органов и систем.

С помощью лекарственных средств, избирательно действующих на ЦНС, можно успешно лечить и предупреждать возникновение специфических для нее заболеваний. Большинство средств действуют в местах контактов между нервными клетками: в синапсах, облегчая или затрудняя проведение нервных импульсов, действуют непосредственно на нейроны и улучшают доставку питательных веществ и кислорода к ЦНС. Все лекарственные средства, избирательно влияющие на ЦНС, в зависимости от характера действия делят на две группы: средства, угнетающие (тормозящие) ЦНС, и средства, стимулирующие (возбуждающие) ЦНС. Каждую из этих групп условно делят на средства избирательного действия и средства неизбирательного (общего) действия. Средства избирательного действия (противоэпилептические, противопаркинсонические, транквилизаторы, аналептики и др.) преимущественно влияют на отдельные центры или зоны ЦНС. Средства неизбирательного (общего) действия (средства для общего наркоза, адаптагены) влияют на деятельность многих центров и отделов ЦНС.

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Оперативные вмешательства проводили уже в древности. Занимаясь хирургией, египтяне применяли угнетающие средства (опий и вина), китайцы использовали гашиш, а греческие врачи рекомендовали мандрагору (алкалоид белены) или опий в вине. Наряду с угнетающими средствами существовало много грубых физических способов обезболивания. В некоторых странах, например Ассирии и Италии, перед операцией вызывали сотрясение мозга путем нанесения удара по голове. Позже стали использовать сдавливание сонных артерий с целью вызвать гипоксию мозга с последующей потерей сознания.

В XIX в. благодаря развитию химии и экспериментальной медицины стало возможным безболезненное проведение различных хирургических операций. Впервые в истории 18 октября 1846 г. зубной врач Томас Мортон публично продемонстрировал хирургический наркоз с помощью эфира. В 1847 г. шотландский врач Дж. Симпсон начал применять для наркоза хлороформ в акушерской практике. В тот же год русские хирурги Ф.И. Иноземцев и Н.И. Пирогов с успехом стали использовать хлороформ при операциях. В дальнейшем общее обезболивание эфиром, хлороформом и динитрогена оксидом (закись азота) стали широко использовать, что позволило осуществлять невозможные до этого операции. Н.П. Кравков (1903 г.) первым предложил внутривенный наркоз с использованием препарата гедонал[®], который был введен в хирургическую практику в 1909 г. хирургом С.П. Федоровым.

Наркоз (от греч. *narcosis* - оцепенение, онемение) - обратимое угнетение клеток ЦНС (искусственно вызванный глубокий сон), сопровождающееся отключением сознания, анальгезией (обезболиванием), расслаблением скелетных мышц (релаксацией) и угнетением рефлекторной активности.

Различают ингаляционный и неингаляционный наркоз. Ингаляционный наркоз развивается при вдыхании одного или двух газообразных либо жидких легколетучих лекарственных веществ через маску наркозного аппарата или через эндотрахеальную трубку. Неингаляционный наркоз развивается при введении в вену одновременно одного или нескольких лекарственных средств, также может быть вызван внутримышечным введением лекарственных средств.

Комбинируя ЛС при проведении неингаляционного наркоза стремятся уменьшить нежелательное отрицательное действие каждого из используемых препаратов и одновременно с этим усилить положительные свойства комбинации. Комбинированным называют такой наркоз, когда ЛС для наркоза комбинируют со средствами другого механизма действия, например с нейролептиками (аминазином*, дроперидолом). В таком случае глубокого наркоза можно достичь при использовании малых доз препаратов. Часто комбинируют средства для наркоза с наркотическими анальгетиками (морфином, опионом*), курареподобными средствами (тубокурарином[®]) и атропиноподобными средствами. Примерами такого использования является нейролептанальгезия и транкви-ланальгезия.

Стадии наркоза

Различные структуры ЦНС обладают неодинаковой чувствительностью к средствам для наркоза. Средства в первую очередь угнетают кору большого мозга, затем спинной мозг и, наконец, продолговатый мозг, в котором заложены жизненно важные центры (сосудодвигательный и дыхательный), что и объясняет последовательность действия наркоза.

Различают следующие стадии наркоза:

- анальгезия или оглушение;

- возбуждение;
- хирургический наркоз;
- пробуждение.

При передозировке развивается агональная стадия наркоза.

8.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Ингаляционный наркоз является распространенным видом общего обезболивания. Введение средств для наркоза через дыхательные пути вместе с кислородом имеет ряд преимуществ перед неингаляционным наркозом, основным из которых является хорошее управление наркозом (поддержание нужной концентрации наркотического вещества в крови). К средствам для ингаляционного наркоза относят летучие жидкости и газообразные вещества.

- Летучие жидкости - эфир диэтиловый (эфир для наркоза*), галотан (фторотан*), изофлуран (форан*).
- Газообразные вещества - динитроген окид (азота закись*), ксенон.

Преимущество ингаляционного наркоза - высокая управляемость, так как препараты легко всасываются и выводятся из организма через легкие.

Эфир диэтиловый обладает высокой активностью и большой наркотической широтой. При вдыхании вызывает раздражение верхних дыхательных путей. Стадия возбуждения при эфирном наркозе ярко выражена, длиннее. Стадия выраженного хирургического наркоза наступает медленно, значительно снижается мышечный тонус конечностей, зрачки сужены, реакция на свет ослаблена. Период пробуждения при эфирном наркозе короче, так как эфир быстрее выделяется из организма через легкие (92%). Вызывает выраженную анальгезию и миорелаксацию, но при его применении возникает большое количество нежелательных эффектов: усиление секреции слюнных и бронхиальных желез, рефлекторное угнетение дыхания, вследствие возбуждения блуждающих нервов может развиваться резкая брадикардия, вплоть до полной остановки сердца. В настоящее время применяют крайне редко, наиболее часто используют в экспериментальной медицине.

Галотан (фторотан*) по силе действия превосходит эфир, обладает высокой наркотической активностью. В отличие от последнего он дает быстро наступающий наркоз (3-5 мин), почти без стадии возбуждения. Выход из наркоза также происходит быстро, сознание восстанавливается через 5-15 мин после прекращения наркотизации. Пары галотана не раздражают дыхательные пути, но в стадии хирургического наркоза угнетают дыхательный центр. Галотан повышает чувствительность мышцы сердца к эпинефрин-ну, а также повышает чувствительность организма к курареподобным и ганглиоблокирующим средствам. При галотановом наркозе мышцы матки расслабляются и теряют способность сокращаться под влиянием маточных средств, поэтому его нельзя использовать в акушерской практике. Галотан широко применяют при операциях, а также для усиления действия азота закиси*, при использовании у больных с сопутствующей бронхиальной астмой. При его применении наблюдают снижение артериального давления, кардиодепрессивный эффект, гепатотоксический, рост внутричерепного давления, уменьшение почечного кровотока и др.

Энфлуран[®] (этран[®]) - фторсодержащий анестетик, в 2 раза активнее эфира. Наркоз хорошо управляем, наступает через 5- 7 мин после ингаляции, без стадии возбуждения. Пробуждение наступает быстро. Препарат в меньшей степени сенсibiliзирует миокард к катехоламинам, не провоцирует развитие аритмий и не оказывает неблагоприятного действия на печень и почки.

Новым, более эффективным фторсодержащим анестетиком является сево-флуран (севоран*). Он вызывает быстро наступающий, легко управляемый наркоз, практически не оказывает отрицательного влияния на внутренние органы. При его применении возможна небольшая тахикардия, незначительное угнетение дыхания. Препарат обладает высокой скоростью выхода больного из наркоза, его концентрация во вдыхаемой смеси должна составлять 0,5-3%. Выпускают во флаконах по 100 и 250 мл, не горит и не воспламеняется.

Динитрогена оксид (азота закись*) при обычном атмосферном давлении применяют в виде газовой смеси, состоящей из 80% азота закиси* и 20% кислорода. Вдыхание динитрогена оксида с помощью маски или интубации вначале вызывает опьяняющее чувство веселья («веселящий газ»). Динитрогена оксид не горит и не взрывается, не оказывает местного раздражающего действия на слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей. Динитрогена оксид не воспламеняется, что особенно важно при использовании электроинструментов в процессе операции (электроножа). Течение наркоза при его применении имеет особенности.

При ее вдыхании наркоз наступает быстро, через 1-2 мин, а при снятии маски также быстро прекращается. Динитрогена оксид вызывает неглубокий наркоз только до стадии анальгезии, поэтому для его углубления и расслабления скелетных мышц при продолжительных полостных операциях вводят дополнительно небольшое количество других средств для наркоза.

Динитрогена оксид расценивают как наиболее безопасное, малотоксичное и не вызывающее побочных явлений средство для наркоза. Ее широко используют при проведении крупных операций на органах грудной и брюшной полостей, в малой хирургии при обезболивании родов, когда в течение нескольких минут вдыхается чистый динитрогена оксид. Ее используют также для снятия болей в послеоперационном периоде и при инфаркте миокарда.

Относительным противопоказанием к применению динитрогена оксида является наличие в организме кислородной недостаточности.

Ксенон - одноатомный инертный газ без цвета, запаха и вкуса, используется для общего наркоза. Обладает высокой наркотизирующей активностью, местноанестезирующим и анальгетическим действием. Не имеет противопоказаний.

8.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО

НАРКОЗА

Главными достоинствами неингаляционного внутривенного наркоза являются быстрота и легкость развития наркоза без стадии возбуждения. Отрицательным свойством является трудное регулирование глубины наркоза. Вещества для ингаляционного наркоза после прекращения вдыхания быстро выводятся из организма, тогда как неингаляционные наркотические вещества перестают действовать только после метаболизма в печени и выделения через почки.

В настоящее время средства для неингаляционного наркоза применяют лишь при кратковременных операциях, для вводного или базисного наркоза, после которого переходят к основному наркозу путем вдыхания ингаляционных средств. Для неингаляционного наркоза применяют производные барбитуровой кислоты (тиопентал натрия, гексобарбитал) и небарбитуровые препараты (натрия оксибутират, кетамин).

Средства для неингаляционного наркоза по продолжительности действия различают: короткого действия (5-10 мин) - про-пофол, кетамин (в/в); средней продолжительности действия (20-40 мин) - тиопентал натрия, гексобарбитал, кетамин (в/м); длительного действия (>60 мин) - натрия оксибутират.

Пропофол (диприван*, рекофол*) вводят внутривенно капельно в виде эмульсии, что обеспечивает быстрое выключение сознания (через 30-40 с) и быстрое пробуждение (3-5 мин), не вызывает рвоту. Продолжительность наркоза после однократного введения 5-10 мин. Пропофол лишен анальгетических свойств, не нарушает функций печени и почек, лучше переносится больными. Из побочных эффектов может вызвать брадикардию, понижение АД, аллергические реакции, в месте введения возможна болезненность, редко тромбоз флебит. *Кетамин* (калпсол[®], кеталар[®]) - быстродействующее средство для кратковременных хирургических операций, не требующих глубокого наркоза. Вводят в вену и мышцу. Продолжительность эффекта действия зависит от пути введения.

Кетамин применяют самостоятельно и при комбинированном наркозе. Особенно показан больным с низким артериальным давлением и при необходимости сохранения самостоятельной вентиляции легких. Он показан в экстренной хирургии и на этапах эвакуации больных с травматическим шоком и кровопотерей. Кетамин используют при небольших хирургических манипуляциях (эндоскопических процедурах, перевязках, в стоматологии и оториноларингологии).

Тиопентал-натрий вызывает быстрое и незаметное для больного наступление наркоза без стадии возбуждения. Через минуту после внутривенного введения развивается максимальное действие, которое продолжается около 20 мин. Максимум его концентрации в головном мозге наблюдают через 1-2 мин, через 5 мин его количество снижается вдвое, что связано с «перемещением» препарата в жировую ткань. Преимуществами тиопентал-натрия как средства для наркоза являются быстрое наступление наркоза, минимальное наличие специальной аппаратуры, быстрое пробуждение без тошноты и рвоты. Недостатки: угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров; трудная управляемость наркозом; недостаточное расслабление мышц; угнетение миокарда. Тиопентал-натрий применяют главным образом для вводного наркоза, а также при кратковременных манипуляциях (эзофагоскопии, бронхоскопии).

Гексобарбитал (гексенал*, эвипан[®]) по фармакодинамике и фар-макокинетики аналогичен тиопентал-натрию. Следует помнить, что гексобарбитал обладает более выраженным угнетающим действием на сердце. Кроме того, он чаще, чем тиопентал-натрий, провоцирует судороги. Показания к применению такие же, как и для тиопентал-натрия.

*Натрия оксибат** (натрия оксибутират) используют в анестезиологии с 1960 г. Он является синтетическим аналогом ГАМК, обнаруженной в ЦНС и являющейся тормозным медиатором. Хорошо проникает через ГЭБ. Обладает седативным, снотворным, наркотическим и антигипоксическим действием. Анальгетический эффект выражен у натрия оксибутирата в большей степени, по сравнению с другими небарбитуровыми препаратами. При сочетании с другими средствами для наркоза или анальгетиками натрия оксибутират повышает их активность, не влияя на токсичность. Вызывая выраженную релаксацию скелетных мышц, повышает устойчивость тканей мозга и сердца к гипоксии. Наркотическая активность натрия оксибутирата недостаточна, поэтому его вводят в больших дозах; стадии возбуждения обычно не возникает. Однако при быстрой инфузии возможны возбуждение и судороги мышц. Стадия хирургического наркоза наступает через 30-40 мин после внутривенного введения. Длительность наркоза составляет около 1 ч и удлиняется за счет в/в капельной инстилляцией. Натрия оксибутират вводят также через рот. Он хорошо всасывается из тонкого кишечника, через 40-60 мин вызывая наркоз, который продолжается 1,5-2,5 ч. Токсичность натрия оксибутирата низкая. Отрицательного влияния на кровообращение и дыхание в наркотических дозах не оказывает. Возможна рвота. Иногда развивается гипокалиемия. При передозировке наблюдают угнетение центра дыхания. Препарат применяют главным образом для вводного и базисного наркоза,

обезболивания родов, при гипоксическом отеке мозга, в качестве успокаивающего и снотворного средства. Средства для неингаляционного наркоза иногда вводят ректально (чаще всего при проведении оперативных вмешательств у детей), а также внутримышечно.

Препараты

Список Б

Эфир для наркоза* (*Aether pro narcosi*).

Форма выпуска: в склянках оранжевого стекла по 100 и 150 мл. Галотан (*Halothane*).

Синоним: Фторотан*.

Форма выпуска: в склянках оранжевого стекла по 50 мл. Азота закись* (*Nirogenium oxydulatum*).

Форма выпуска: в металлических баллонах серого цвета вместимостью 10 л под давлением в 50 атм.

Тиопентал-натрий (*Thiopentalum natrium*).

Смесь натриевой соли тиобарбитуровой кислоты с натрия гидрокарбонатом.

Высшая разовая доза для взрослых в вену - 1 г. Форма выпуска: 0,5 и 1 г во флаконах по 20 мл. Гексобарбитал (*Hexobarbitalum*). Синоним: Гексенал*, Эвипан®.

Высшая разовая доза для взрослых (она же суточная) в вену - 1 г.

Форма выпуска: 1 г во флаконах по 10 мл.

Пропанидид[®] (*Propanididum*).

Кетамин (*Ketaminum*).

Синонимы: Кеталар[®], Калипсол[®].

Форма выпуска: 5% раствор во флаконе по 10 мл.

Натрия оксибутират (*Natrii oxybutiras*).

Форма выпуска: порошок, ампулы по 10 мл 20% раствора.

СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ

Спирт этиловый* (этанол) широко применяют в медицине, фармации, лабораторной практике, а также в технических целях. Его используют в качестве растворителя в ряде химических производств, для экстрагирования и кристаллизации веществ, синтеза органических красок и фармацевтических средств, приготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения, хранения анатомических препаратов. В хирургической практике этиловый спирт* широко применяют как противомикробное, антисептическое средство. Как раздражающее средство его используют для обтираний и компрессов. Он обладает противовспенивающим эффектом. Ранее это свойство использовали при лечении отека легких, больному давали дышать кислородом или воздухом, пропущенным через 70-90% этанол.

По фармакологическим свойствам спирт этиловый* относят к наркотическим средствам жирного ряда, но он обладает очень малой широтой наркотического действия. При непосредственном воздействии на ткани этиловым спиртом* развивается местный раздражающий эффект. Наиболее выражено противомикробное действие на микроорганизмы 70% спирта. С увеличением концентрации спирта его противомикробное действие ослабевает, так как в таком случае спирт вызывает денатурацию белков, и возникающее дубящее действие препятствует его проникновению внутрь тканей. Сила противомикробного действия 70% спирта приравняется к таковой 3% раствора фенола или 0,1% раствора сулемы².

Спирт этиловый* легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, причем 20% всасывается в желудке, остальные 80% - в кишечнике. На скорость всасывания оказывает влияние количество введенного спирта, а также степень наполнения желудка. Особенно задерживают всасывание спирта такие пищевые продукты, как картофель, мясо, жиры.

При введении внутрь максимальное содержание спирта в крови обнаруживают через 1-2 ч. Этанол, как и другие наркотические вещества, угнетает жизнедеятельность и повреждает большинство клеток головного мозга, печени, сердца, половых желез и органов.

Резорбтивное действие этилового спирта* направлено, прежде всего, на ЦНС. Подобно другим средствам для наркоза, он оказывает угнетающее влияние на ЦНС, вплоть до наркотического состояния, парализуя различные ее отделы в той же последовательности, как и наркотические средства.

Течение наркоза под влиянием этилового спирта* имеет свои особенности. Прежде всего - длительная стадия возбуждения. Алкогольное возбуждение не является истинным возбуждением ЦНС. Механизм действия алкоголя на ЦНС связан с угнетением системы, активирующей кору головного мозга, которая теряет, таким образом функцию контроля за осознанной деятельностью человека. Стадия собственно хирургического наркоза очень быстро переходит в стадию паралича, так как величины наркотических и токсических концентраций спирта очень близки друг к другу. В связи с этим спирт этиловый* в качестве наркотического средства не применяют.

Алкоголь угнетает сосудодвигательный центр. Под влиянием небольших доз алкоголя наступает расширение поверхностных сосудов (лицо краснеет), создается ощущение тепла. С увеличением концентрации алкоголя в крови расширяются кровеносные сосуды, особенно брюшной полости. В значительной мере увеличивается теплоотдача. Именно поэтому при низкой температуре в состоянии опьянения человек быстро погибает от переохлаждения.

Слабые растворы алкоголя (1-2%) несколько усиливают действие пепсина. Желудочная секреция увеличивается при воздействии алкоголя в концентрации не выше 20%. Дальнейшее увеличение концентрации спирта приводит к снижению секреции, что особенно выражено при приеме спиртных напитков крепостью 40% и выше. Повторные приемы даже малых количеств алкоголя могут вызвать атрофическое состояние слизистой оболочки желудка.

Алкоголь в организме метаболизируется до CO_2 и H_2O . При сгорании 1 г алкоголя образуется 30,12 кДж (7,2 ккал) тепла (1 г жира, сгорая, дает 38,91 кДж - 9,3 ккал, 1 г белка - 17,57 кДж - 4,2 ккал). Однако алкоголь не является истинным пищевым средством, так как организм не может использовать его как пластическое вещество. Сгорание алкоголя в крови происходит медленно. Независимо от принятого количества за 1 ч сгорает около 10 г алкоголя. Энергия, освобождающаяся при окислении алкоголя, используется организмом, в связи с чем алкоголь в известных условиях может сберечь в организме белковые вещества от избыточного распада. Именно поэтому в лечебных целях алкоголь в малых дозах применяют иногда у лихорадящих и истощенных больных.

Спирт как анальгезирующее средство входит в состав некоторых противокашлевых жидкостей, иногда его применяют в качестве снотворного средства в комбинации с другими снотворными. В хирургической практике спирт используют как противомикробное средство для обработки операционного поля, а также обеззараживания рук хирурга, инструментов.

Острое отравление спиртом может наступить от различных количеств, так как индивидуальная чувствительность к алкоголю резко колеблется. При остром отравлении алкоголем развивается состояние глубокого наркоза, характеризующееся потерей сознания, рефлексов, чувствительности, снижением мышечного тонуса. Артериальное давление падает, температура тела снижается вследствие расширения поверхностных сосудов и увеличенной теплоотдачи. Дыхание нарушается, кожные покровы становятся бледными (иногда синюшными). Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

При отравлении алкоголем основными являются мероприятия, направленные на прекращение дальнейшего поступления спирта из желудка в кровь. Для этого промывают желудок, подкожно и внутривенно, в зависимости от тяжести отравления, вводят лекарственные средства, стимулирующие ЦНС (кофеин). При ослаблении сердечной деятельности применяют камфору, эпинефрин, норэпинефрин. При угнетении дыхания рекомендованы вдыхание кислорода, искусственное дыхание. Необходимо принимать меры для согревания больного.

При хроническом употреблении алкоголя резко снижается работоспособность, постепенно утрачивается желание работать. У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, часто возникают психические заболевания. Длительный прием алкоголя вызывает глубокие изменения со стороны внутренних органов. Особенно часто поражены печень (алкогольный цирроз), сердечно-сосудистая система, почки, желудок. Лечение таких больных проводят амбулаторно и в специальных больницах. Заслуживает внимания лечение хронического алкоголизма дисульфирамом (тетурамом*). Тетурам блокирует фермент альдегиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме токсичного ацетальдегида после приема алкоголя. Больной испытывает тягостные субъективные ощущения: чувство страха, озноб, ощущение жара, затруднение дыхания, сердцебиение. Таким образом у больного вырабатывается отрицательная реакция на алкоголь. Лечение проводят в клинических условиях, так как возможны тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Широко применяют тетурам* пролонгированного действия под названием Эспераль*.

Эспераль* - стерильно приготовленные, запаянные в ампулы таблетки, которые «вшивают» в подкожную клетчатку бедра, ягодицы, спины, живота.

Для выработки негативной условно-рефлекторной реакции на алкоголь иногда используют рвотные средства (апоморфин и препараты и пекакуаны).

Одновременно для лечения алкоголизма широко используют психотерапию и общеукрепляющее лечение, а также средства, стимулирующие ЦНС и обмен веществ. Применяют средства общетонизирующего действия - софинор[®] (содержит рибоксин, сапарал, калия оротат) и др. Для уменьшения токсического влияния алкоголя на организм человека и для повышения его компенсаторно-защитных механизмов применяют препараты янтарной кислоты (лимонтар[®]) и препараты из плодов расторопши пятнистой - лега-лон 70[®] (карсил[®]), силибор[®].

Некоторые лекарственные средства, примененные одновременно с этанолом, могут вызвать действие, подобное дисульфираму, с развитием тяжелых токсических эффектов, вплоть до летального исхода (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Взаимодействие лекарств с этиловым спиртом или препаратами, содержащими этанол

Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия	Особые указания
Барбитураты (фенobarбитал) и снотворные средства (нитрозепама, зопиклон, золпидем и др.)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС	Нарушается концентрация внимания
Противоэпилептические средства (валь- проевая кислота, карбамазепин)	Усиление угнетения ЦНС	Потенцирование тормозных эффектов
Ниаламид	Ингибиторы MAO угнетают метаболизм алкоголя	Опасная комбинация с возможным летальным исходом
Клонидин (клофелин [®] , гемитон [®])	Резкое падение артериального давления, снижение психомоторной реакции, усиление депрессивного эффекта. Угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного)	Прием алкоголя на фоне лечения приводит к коллапсу, нередко возникает тяжелое отравление, которое может закончиться смертельным исходом
Противоглистные средства - лева- мизол (декарис [®]), обладающий иммуностимулирующей активностью. Никлозамид (фенасал [®])	Антабусоподобная реакция. Усиление нежелательных побочных реакций никлозамида	Непереносимость алкоголя
Циннаризин	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС	
H ₂ -гистаминоблокаторы (димедрол [®] , супрастин [®] , тавегил [®] , диазолин [®] и др.) и стабилизатор мембран тучных клеток кетотифен (задитен [®])	Усиление угнетающего действия на ЦНС	
Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия	Особые указания
Цефалоспорины (цефоперазон)	Развитие дисульфирамоподобной реакции	Непереносимость алкоголя
Нитрофураны (фуразолидон)	Дисульфирамоподобная реакция	Непереносимость алкоголя
Рифампицин, изониазид	Повышение риска поражения печени	У лиц, злоупотребляющих алкоголем, снижается эффективность лечения противотуберкулезной терапии
Метронидазол, тинидазол, трихомо- ноцид [®]	Тетурамоподобный эффект	Непереносимость алкоголя
Противогрибковые препараты (кетконазол, гризеофульвин). Тербинафин (ламизил [®] , экзифин [®])	Возможно развитие дисульфира-моподобной реакции ¹ . Повышение риска гепатотоксичности	Непереносимость алкоголя

Примечание. Названия «дисульфирамоподобная реакция», «антабусоподобная реакция» или «тетурамоподобный эффект» происходят от фармакологических эффектов под действием ЛС для лечения хронического алкоголизма Дисульфирама (Тетурам[®], Антабус[®]). При их применении блокируется фермент альдегиддегидрогеназа, накапливается токсичный ацетальдегид, возникает чувство страха, озноб или жар, затрудняется дыхание, усиливается сердцебиение. Возникает

ощущение нехватки воздуха, падение артериального давления, больного мучает неукротимая рвота.

Как правило, нельзя применять одновременно с другими препаратами алкогольные напитки, содержащие этиловый спирт*, который усиливает токсическое действие лекарственных средств, особенно угнетающего типа действия (снотворные, нейролептики, транквилизаторы и т.п.).

Препараты

Список Б

Спирт этиловый (*Spiritus aethylicum*). Синоним: Спирт этиловый* 95%.

Смесь спирта с водой, содержащая 95-96% по объему этилового спирта, из него готовят спирт этиловый 90, 70, 40% и другие концентрации.

Форма выпуска: флаконы по 50 и 100 мл; канистры в баллонах по 5, 10 и 32 л.

Тетурам* (*Teturamum*). Синоним: Антабус*.

Форма выпуска: таблетки по 0,1, 0,15, 0,25 г.

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Сон необходим для нормальной жизнедеятельности, он обеспечивает отдых и способствует восстановительным процессам в организме. Длительное лишение сна приводит к психическим расстройствам и нарушениям деятельности сердечно-сосудистой и других систем организма. В процессе сна на электроэнцефалограмме различают медленную фазу сна, которая сопровождается появлением медленного ритма на электроэнцефалограмме, и быструю фазу сна с быстрым высокочастотным ритмом на электроэнцефалограмме. Медленная фаза составляет 80% от общей продолжительности сна, быстрая - 20%. Для медленной фазы характерно снижение всех функций организма; отсутствием сновидений - глубокий сон. Быстрая фаза характеризуется появлением сновидений и быстрых маятникообразных движений глаз. При нарушении чередований и продолжительности фаз развивается расстройство сна. Разнообразные формы расстройства сна, включающие нарушение засыпания, короткую продолжительность сна с последующей бессонницей, поверхностный сон, изменение физиологической структуры сна с нарушением правильного чередования его фаз требуют применения снотворных лекарственных средств. Снотворными называют средства, применяемые для устранения нарушений сна. Назначают снотворные средства при бессоннице для облегчения акта засыпания и обеспечения нормального сна, близкого к физиологическому.

Механизмы действия снотворных лекарственных средств разные и не всегда точно выяснены. Барбитураты менее селективны в своем действии, чем бензодиазепины. Они облегчают действие ГАМК в разных отделах ЦНС и повышают длительность периода открытия хлорных каналов, подавляют эффекты возбуждающих аминокислот и могут оказывать действие на внесинаптические мембраны. Бензодиазепины повышают аффинность ГАМК к местам ее связывания, что способствует повышению частоты и облегчению открытий хлорных каналов и увеличению тока ионов хлора с последующей гиперполяризацией мембраны.

Различные типы ГАМК-рецепторов (ГАМК_A и ГАМК_B) находятся во многих структурах ЦНС: в лимбической системе, ретикулярной формации ствола мозга, коре мозжечка и мозга, спинном мозге и др. От усиления ГАМК-ергической передачи в ЦНС зависят степень подавления нейрональной активности структур и развитие различных эффектов - седативного, снотворного, миорелаксирующего, транквилизирующего и противосудорожного действия, а также формирование основных нежелательных последствий.

Не все группы снотворных средств благоприятно изменяют фазовую структуру сна. Барбитураты уменьшают продолжительность «быстрого сна» и увеличивают продолжительность «медленного сна». Длительное использование снотворных производных барбитуровой кислоты приводит к развитию толерантности, а при быстрой их отмене - «синдрому отмены».

Хронические отравления бывают при длительном применении снотворных, производных барбитуровой кислоты. При этом наблюдают сонливость, общую слабость, апатию, снижение артериального давления. В таких случаях необходимо отменить препарат и назначить симптоматическое лечение.

При одновременном применении снотворных средств с препаратами из других групп следует помнить, что снотворные усиливают действие транквилизаторов, нейролептиков, седативных и других средств, угнетающих ЦНС. В то же время снотворные средства обладают антагонизмом по отношению к средствам, стимулирующим ЦНС. Необходимо учитывать, что производные барбитуровой кислоты могут ослаблять действие многих лекарств, вследствие индукции,

стимуляции активности микросомальных ферментов печени, что в значительной степени усиливает метаболизм и выведение лекарственных веществ из организма.

В зависимости от вида расстройства сна применяют различные снотворные. Если больной засыпает с трудом (нарушен процесс засыпания), то рекомендуют снотворные с меньшей продолжительностью действия. Снотворные длительного действия применяют при недостаточной глубине сна и малой его продолжительности (табл. 10.1).

По химическому строению снотворные средства делят на производные:

- барбитуровой кислоты (фенобарбитал);
- бензодиазепина (нитразепам, флунизепам);
- циклопирролона (зопиклон);
- имидазопиридина (золпидем);
- «следовой амин» эпифиза (мелатонин).

Таблица 10.1. Продолжительность действия снотворных средств

Химическая группа	Действующее вещество	Торговые названия	Продолжительность действия, T _{1/2} , ч		
			короткая	средняя	длительная
Барбитураты	Фенобарбитал	Люминал	-	-	84
Бензодиа-зепины	Нитразепам	Радедорм ^с Эуноктин ^с	-	-	18-34
	Флуни трозепам	Рогипнол ^с	-	-	20-30
	Мидазолам	Дормикум [*]	1,5-3,5	-	-
	Лоразепам	Лорафен [*]	-	12-18	-
	Эстазолам		-	15-18	-
Цикло-пирролоны	Зопиклон	Имован [*]	3,5-6	-	-
Имидазо-пиридины	Золпидем	Гипноген [*] Ивадал [*]	1,5-4,5	-	-

В качестве снотворных также применяют антигистаминные средства доксиламин (донормил^{*}), дифенгидрамин (димедрол^{*}); транквилизаторы, способствующие ускорению наступления сна, диазепам (сибазон^{*}); седативные средства (препараты валерианы, пустырника, бромиды). Раньше использовали алифатические соединения хлоралгидрат и бромизовал.

10.1.1. Производные барбитуровой кислоты

Барбитуровая кислота снотворным действием не обладает. Ее производные с различными радикалами в положении C₅ имеют выраженное снотворное действие. При попадании в кровь барбитураты частично связываются с белками плазмы. Свободно циркулирующая часть барбитуратов легко проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Распределяются барбитураты в различных отделах мозга равномерно. Барбитураты связываются с барбитуровым рецепторным участком, что приводит к торможению функций нервных клеток в лимбической системе, гипоталамусе, в ретикулярной формации ствола мозга и других структурах ЦНС. Барбитураты разрушаются главным образом в печени и частично выводятся в неизменном виде. Из барбитуратов в лечебную практику первыми были внедрены барбитал и фенобарбитал. В настоящее время в качестве снотворного применяют комбинированный препарат реладорм^{*}, состоящий из кальциевой соли циклобарбитала и производного бензодиазепинового ряда, транквилизатора диазепам. При таком сочетании снотворный и успокаивающий эффекты потенцируются. Сон наступает через 30-40 мин, длится не менее 6 ч.

Барбитураты способны изменять структуру сна, укорачивая фазу «быстрого сна». Дефицит фазы «быстрого сна» приводит к «синдрому отмены», который развивается при отмене препарата и

сопровождается бессонницей, частыми пробуждениями среди ночи (поверхностный сон), раздражительностью, угнетением настроения и т.д.

Барбитураты повышают активность микросомальных ферментов печени, поэтому при повторном применении снотворное действие их снижается; при комбинированной терапии ускоряется метаболизм ряда других лекарственных веществ. Длительное применение барбитуратов приводит к развитию привыкания и лекарственной зависимости. При передозировке барбитуратов развивается глубокое угнетение ЦНС с потерей сознания, ослаблением рефлексов, угнетением дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. В легких случаях для борьбы с отравлением удаляют снотворное средство из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, солевые слабительные, адсорбенты) и назначают аналептики (бемегрид).

Специфических антидотов для барбитуратов нет. В тяжелых случаях назначают кислородную терапию и удаляют снотворное с помощью мочегонных средств (фуросемид), а в очень тяжелых случаях проводят гемодиализ с помощью аппарата «искусственная почка» и искусственную вентиляцию легких. При приеме барбитуратов возникает выраженный эффект последействия: сонливость, разбитость, нарушение координации движений, нистагм и другие нежелательные явления. Барбитураты утратили свое значение как препараты широкого применения при бессоннице.

10.1.2. Производные бензодиаземина

К снотворным средствам из группы производных бензодиаземина относят нитразепам, мидазолам, флунитразепам (рогипнол[®]), лоразепам (лорафен[®]). Нитразепам действует на лимбическую систему мозга, связанную с таламусом, в котором находится один из центров сна. В отличие от барбитуратов, бензодиазепины не изменяют структуру сна и в меньшей степени обладают побочными эффектами. Препараты - производные бензодиаземина - помимо снотворного действия обладают транквилизирующим (устраняют психическое напряжение), анксиолитическим (противотревожным), седативным (успокаивающим), миорелаксирующим (понижают мышечный тонус), противосудорожным и амнестическим (вызывают кратковременную потерю памяти) действиями.

Механизм действия производных бензодиаземина как у большинства снотворных связан с воздействием на барбитуро-бензодиазепино-ГАМК-ергический рецепторный комплекс и с усилением тормозного влияния ГАМК в ЦНС. ГАМК - основной тормозной медиатор ЦНС во всех отделах мозга. Бензодиазепины, как и барбитураты, не являются селективными, свои эффекты проявляют через ГАМК, усиливая ее физиологическое действие (рис. 10.1).

Нитразепам (эуноктин[®], радедорм[®]) используют как снотворное средство с быстро наступающим эффектом. Наиболее эффективен при функционально-эмоциональных расстройствах, сопровождающихся бессонницей. Он обладает также противосудорожным действием, расслабляет скелетную мускулатуру, уменьшает или снимает отрицательные эмоции (чувство страха, беспокойства, напряжения). При применении нитразепама сон обычно наступает через 45 мин, длится 6-8 ч.



Рис. 10.1. Взаимодействие лекарственных средств с ГАМК-рецепторным комплексом (схема): рецепторы: Б - барбитуратные; ГАМК - ГАМК-эргические; Бз - бензодиазепиновые *Мидазолам* (дормикум*). Механизм действия аналогичен нитра-зепаму и флунитразепаму. Препарат ускоряет фазы засыпания и пробуждения, улучшает качество сна. Структуру сна не изменяет. После пробуждения возникает ощущение свежести и бодрости.

Зопиклон (имован*) является снотворным средством средней продолжительности действия, обычно сон наступает через полчаса после его приема и длится 6-8 ч. Механизм действия реализуется через усиление ГАМК-эргических влияний в ретикулярной формации; препарат связывается с ω_1 -, ω_2 - подтипами бензодиазепино-вых рецепторов в ЦНС. Зопиклон уменьшает период засыпания и количество ночных пробуждений. Важной особенностью препарата является его способность нормализовывать фазовую структуру сна. Зопиклон назначают по 1 таблетке перед сном, при необходимости дозу увеличивают до 2 таблеток. Больным пожилого возраста рекомендуют начинать лечение с $\frac{1}{2}$ таблетки. Не рекомендуется принимать алкогольные напитки в период лечения препаратом.

Золпидем (ивадал*, гипноген*, санвал*) - производное имида-зопиридина, в отличие от других снотворных обладает высоким сродством к ω_1 -подтипу ГАМК-рецепторного комплекса в структурах мозга. Облегчает засыпание, уменьшает частоту ночных пробуждений и удлиняет продолжительность сна до нормы (6-9 ч). Препарат не нарушает структуры сна, удлиняет 3 и 4 фазы глубокого сна, мало влияя на легкий сон и быструю фазу. В связи с избирательностью действия проявляет слабую анксиолитическую, противосудорожную и миорелаксирующую активность. Важной особенностью золпидема являются отсутствие развития привыкания при длительном применении и уменьшение частоты пробуждения во время сна. Длительность непрерывного приема золпидема не должна превышать 4 нед.

Организации биологического ритма и нормализации сна способствует синтетический аналог шишковидной железы (эпифиза) мелатонин (мелаксен*). Он улучшает качество сна, ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений. Препарат не оказывает «последствия», не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости после утреннего пробуждения. Наиболее эффективен при бессонницах, связанных со сменой часовых поясов, так как нормализует циркадные ритмы, психоэмоциональный статус при десинхронозах, улучшает настроение, влияет на эмоциональную и интеллектуально-мнестическую сферы, проявляет иммуностимулирующие

и антиоксидантные свойства. При его применении возможны аллергические реакции, головная боль, тошнота, диарея.

Препараты

Список Б

Нитразепам (*Nitrazepam*). Синонимы: Радедорм*, Эуноктин*. Форма выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01 г. Доксиламин (*Doxylamine*). Синоним: Донормил*.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,015 г.

Зопиклон (*Zopiclonum*).

Синоним: Имован*.

Форма выпуска: таблетки по 0,0075 г.

Золпидем (*Zolpidem*).

Синоним: Ивадал*.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 10 мг (0,01).

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ (ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ) СРЕДСТВА

Эпилепсия (от греч. *epilepsia* - падучая болезнь) - хроническое заболевание головного мозга человека, характеризующееся повторными припадками, которые возникают в результате чрезмерных нейронных разрядов, сопровождаются разнообразными симптомами.

Причины возникновения эпилепсии заключены, по-видимому, в органических или механических повреждениях клеток мозга (внутриутробная, родовая или черепно-мозговая травма, нейроинфекции, острые нарушения кровообращения, кровоизлияния или новообразования), которые образуют эпилептогенный очаг, состоящий из легко возбудимых нейронов, возбуждение которых быстро распространяется на другие зоны мозга. Именно поэтому для предупреждения и лечения эпилепсии применяют средства, угнетающие возбужденный эпилептогенный очаг и тормозящие распространение возбуждения из него в окружающие ткани (рис. 11.1).

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм эпилепсии, каждая из которых характеризуется своеобразной клинической картиной. Различают большие судорожные припадки (*grand mal*), парциальные (фокальные) припадки, малые припадки (*petit mal*), абсансы без нарушения сознания, психомоторные эквиваленты, миоклонус-эпилепсия и др.

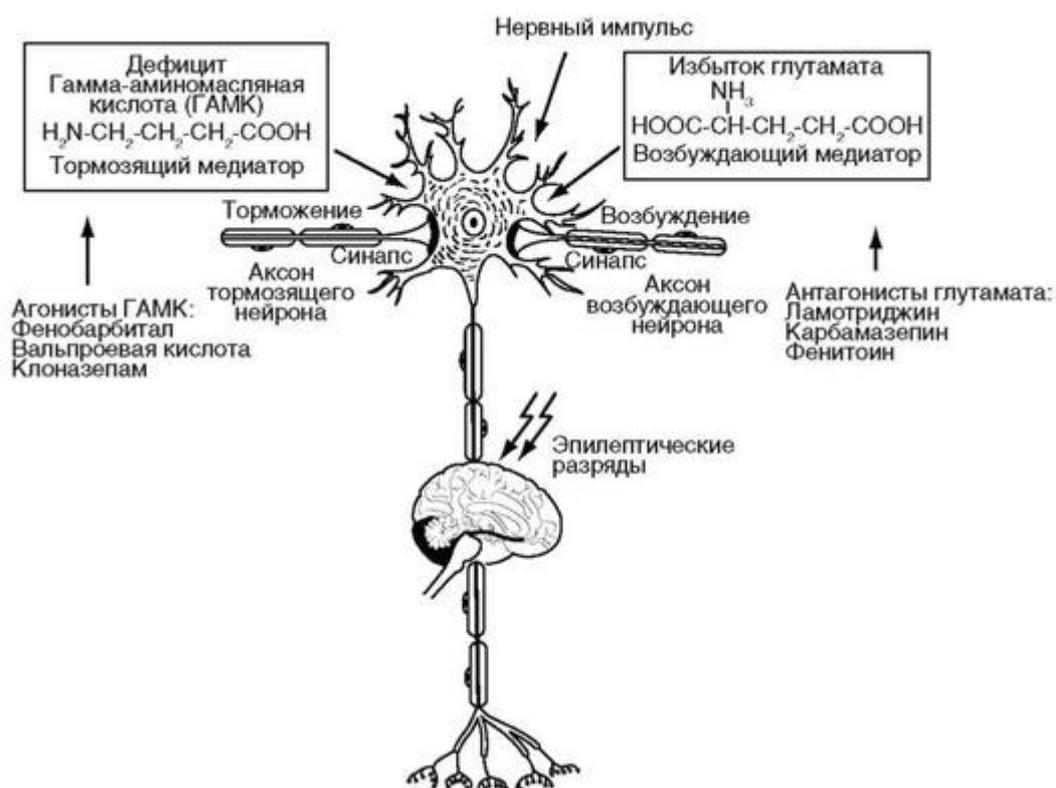


Рис. 11.1. Схема действия противоэпилептических лекарственных средств

Судороги могут носить тонический или клонический характер. При клонических судорогах сокращения мышц быстро сменяются их расслаблением, происходят поочередное сгибание и разгибание конечностей. Тонические судороги обусловлены одновременным двигательным сокращением как сгибателей, так и разгибателей. При больших судорожных припадках возникают тонико-клонические судороги. Приступы судорог наступают внезапно, в любое время, поэтому если припадок настигает больного на улице или в общественном транспорте, то это угрожает его жизни из-за возможных травматических повреждений. Помимо судорожных приступов, у больного постепенно развиваются глубокие нарушения психики. Во время приступа

судорог лекарственные средства не назначают. Помощь заключается только в том, чтобы уберечь больного от ушибов и позаботиться, чтобы он не прикусил язык. Систематический прием противосудорожных средств позволяет снизить частоту припадков, что в значительной степени облегчает состояние больного, позволяя ему вести трудовую деятельность.

Малые судорожные припадки выражаются в кратковременной потере сознания без судорог. Однако могут подергиваться мышцы лица и другие группы мышц. Парциальные (фокальные, очаговые) судорожные припадки возникают с потерей и без потери сознания. Начинаются с двигательных психомоторных проявлений (подергивания мышц, причмокивание губами, зрительные галлюцинации), больной может издавать непонятные звуки и находится в растерянности. Психомоторные эквиваленты проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными поступками, о которых больной не помнит. Судороги при этом не возникают. Миоклонус-эпилепсия характеризуется кратковременным подергиванием мышц без утраты сознания.

Противосудорожными называют средства, которые обладают свойством ослаблять процессы возбуждения или усиливать процессы торможения в ЦНС. За последнее время предложено множество противоэпилептических средств, относящихся к различным химическим группам. Они, не оказывая общего снотворного действия и уменьшая судорожную возбудимость ЦНС, проявляют способность, главным образом, предупреждать возникновение судорожных припадков. Основными лекарственными средствами для предупреждения больших судорожных припадков являются фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин и др. При психомоторных припадках применяют карбамазепин, фенитоин, клоназепам. Для предупреждения малых приступов эпилепсии используют этосуксимид, вальпрое-вую кислоту, клоназепам. При миоклонус-эпилепсии применяют производные бензодиазепа: клоназепам, диазепам, нитразепам. При опасном для жизни эпилептическом статусе, характеризующемся длительно не прекращающимися большими судорожными припадками, внутривенно вводят клоназепам, фенитоин, а также транквилизатор сибазон* и средства для наркоза.

Большая часть противоэпилептических средств проявляет действие при повышении концентрации ГАМК (главного тормозного медиатора ЦНС). Механизм действия новых противосудорожных препаратов (ламотриджин) обусловлен блокадой действия возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (глутамат, аспартат) (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Эндогенные нейромедиаторы ЦНС

Возбуждающего типа (активирующего)	Модуляторного типа (регулирующего)	Тормозного типа (угнетающего)
Ацетилхолин	Серотонин	ГАМК
Норэпинефрин	Дофамин	Глицин
Глутамат		
Аспартат		

Фенобарбитал (люминал*) - производное барбитуровой кислоты. Помимо снотворного действия оказывает и противоэпилептическое. Фенобарбитал связывается с барбитуратными рецепторами, находящимися на ГАМК-рецепторном комплексе, повышает чувствительность к нейромедиатору и усиливает тормозной эффект ГАМК. Препарат применяют для предупреждения тонико-клонических и парциальных судорог, в дозах, не вызывающих выраженного снотворного эффекта. Препарату свойственны все побочные эффекты барбитуратов (см. гл. 10).

Фенитоин (дифенин*) применяют для лечения различных форм эпилепсии и при аритмиях, так как препарат обладает антиаритмической активностью, противосудорожным действием,

снотворный же эффект развивается в незначительной степени. Механизм действия связывают с блокадой натриевых каналов, что приводит к снижению возбудимости нейронов, препятствует генерации и распространению высокочастотных импульсов. Фенитоин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и практически полностью разрушается в организме. В неизменном виде (до 10%) выделяется желудочно-кишечным трактом, незначительные его количества выводятся с мочой. Фенитоин эффективен при больших припадках. Побочные явления при приеме препарата выражаются в появлении головокружения, возбуждения, тошноты, повышении температуры тела, гиперплазии десен, зуда. При значительной выраженности побочных явлениях рекомендуют уменьшить дозу или прекратить прием препарата.

Карбамазепин (Тегретол*, Финлепсин*) эффективен при парциальных, больших припадках эпилепсии и при невралгии тройничного нерва. Противосудорожное действие связывают с блокадой натриевых каналов и уменьшением высокочастотной импульса-ции. Начало и окончание лечения карбамазепином следует проводить постепенно. Наряду с противосудорожным он оказывает нормотимическое (улучшает настроение), антидепрессивное и анальгетическое (обезболивающее) действия. Карбамазепин обычно хорошо переносится, но иногда могут возникать головная боль, тошнота, рвота, сонливость. В таких случаях следует прекратить прием препарата.

Вальпроевая кислота (Ацедипрол*, Депакин*, Конвулекс*) - противосудорожное средство широкого спектра действия. Ингибирует фермент ГАМК-трансферазу, блокирует натриевые каналы нейронов, повышает тормозную активность ГАМК в мозге, снижает возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге. Применяют при любых видах припадков. Препарат способен улучшать психическое состояние и настроение больных, уменьшать страх, не оказывая седативного и миорелаксирующего действия. При его применении возникают нежелательные эффекты: тошнота, диарея, тремор, аллергические реакции, сонливость, анемия и др.

Клоназепам (Антелепсин[®]) - производное бензодиазепаина, обладает ярко выраженным противосудорожным действием (18- 24 ч.). Оказывает эффект при всех формах эпилепсии, вводят в/в для купирования эпилептического статуса. Неизбирательно связывается со всеми подтипами ω -рецепторов ГАМКа-рецепторного комплекса, возникает открытие хлорных каналов и повышается чувствительность рецепторов к медиатору, возникает потенцирование процессов торможения в ЦНС и уменьшение возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге. Препарат проявляет против-паническое, седативно-снотворное действие и миорелаксирующий эффект. В эпилептологии является альтернативным препаратом, так как быстро развивается толерантность (в 30% случаях). Побочные эффекты клоназепама такие же, как и у всех препаратов бензодиазепинового ряда.

Ламотриджин (Ламиктал*) снижает выделение и уменьшает активность возбуждающих нейромедиаторных аминокислот. Блокирует пресинаптические потенциалзависимые натриевые каналы и уменьшает выделение глутамата из пресинаптических окончаний. Урежает приступы эпилепсии и снижает их интенсивность. Наиболее эффективен, когда другие противосудорожные препараты малоэффективны. В отличие от других препаратов, которые увеличивают содержание тормозных нейромедиаторов, ламотриджин ингибирует высвобождение возбуждающих эндогенных нейромедиаторных аминокислот до нормы, что приводит к улучшению психического состояния больных. Препарат комбинируют с другими противосудорожными средствами, так как при этом не возникает синергизма, угнетающего отрицательного действия на ЦНС. При лечении дозу следует снижать постепенно, так как резкая отмена препарата может привести к учащению припадков.

Этосуксимид (Суксилеп*) - производное янтарной кислоты (сукцинамиды), блокирует кальциевые каналы Т-типа в нейронах таламокортикальной области, повышает судорожный порог, концентрацию тормозного медиатора ГАМК и угнетение нервной передачи в двигательной области коры головного мозга. Препарат выбора для лечения малых судорожных припадков эпилепсии, типичных и атипичных абсансов, используют в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии. При применении у больных наблюдают агрессивность, ночные кошмары, затруднение концентрации внимания. При длительном применении можно наблюдать поражение почек и процессов кроветворения (аграну-лоцитоз, анемию, лейкопению, эозинофилию).

Препараты

Список Б

Фенобарбитал (*Phenobarbitalum*). Синоним: Люминал*.

Высшие дозы для взрослых: разовая - 0,2 г, суточная - 0,5 г. Формы выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г. Фенитоин (*Phenytoine*). Синоним: Дифенин*.

Высшие дозы для взрослых: разовые - 3 таблетки, суточные - 8 таблеток.

Форма выпуска: таблетки по 0,117 г.

Карбамазепин (*Carbamazepinum*).

Синонимы: Финлепсин*, Тегретол*, Стазепин[®].

Форма выпуска: таблетки по 0,2; 0,4 г.

Клоназепам (*Clonazepamum*).

Синоним: Антелепсин[®].

Форма выпуска: таблетки по 0,5, 1 и 2 мг.

Вальпроевая кислота.

Синонимы: Конвулекс*, Депакин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,3; 5% сироп 120 мл. Ламотриджин (*Lamotriginum*). Синоним: Ламиктал*.

Форма выпуска: таблетки по 0,025, 0,05 и 0,1 г.

Этосуксимид (*Ethosuximidum*).

Синонимы: Суксилеп*.

Форма выпуска: капсулы по 0,25 г.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противопаркинсоническими называют средства, применяемые для лечения болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма.

Болезнь Паркинсона (по имени английского врача, описавшего болезнь в 1817 г.) или дрожательный паралич - хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, выражающееся в повышении мышечного тонуса, нарастающем дрожании конечностей и скованности движений.

Паркинсонизм - двигательный и вегетативный симптомокомплекс, близко напоминающий болезнь Паркинсона. Наиболее часто паркинсонизм развивается в результате энцефалита (инфекционного воспаления мозга), реже при сифилисе и опухолях мозга. Заболевание начинается незаметно, с легких нарушений движений (незначительного дрожания) и в течение ряда лет может довести больного до полного обездвижения. Речь становится тихой, монотонной, больной повторяет слова, иногда нельзя понять, что он говорит. Дыхание может быть неровным. Голова обычно наклонена вперед, туловище согнуто, движения замедлены, походка семенящая; отмечено дрожание рук и головы. Болезнь Паркинсона и паркинсонизм развиваются при поражении подкорковых моторных (двигательных) образований головного мозга. В нейронах черной субстанции снижается содержание дофамина, так как погибают нейроны, содержащие его, как следствие, уменьшается его тормозное влияние на контроль экстрапирамидной системы, а стимулирующее влияние другого химического передатчика нервных импульсов ацетилхолина - усиливается (рис. 12.1). Лекарственный паркинсонизм - разновидность «синдрома паркинсонизма», проявляется расстройством экстрапирамидной системы. Развивается при длительном применении лекарственных средств, механизм заключен в блокировании D₂-дофаминовых рецепторов черной субстанции или в повышении активности холинергических нейронов неостриатума. Наиболее часто лекарственный паркинсонизм возникает при длительном применении типичных нейролептиков, производных фенотиа-зина и бутирофенона. Устранение данных экстрапирамидных расстройств возможно при применении только центральных антихолинергических препаратов.

Наиболее частые проявления патологии: ригидность (от греч. *rigidus* - твердый, негибкий) - резко повышенный тонус мышц; тремор (от лат. *tremor* - дрожание) - постоянное непроизвольное дрожание; гипокинезия (от греч. *Нуро* - под, ниже, *kinesis* - движение) - скованность движений. Именно поэтому для лечения паркинсонизма следует усилить дофаминергические влияния или ослабить холинергические воздействия на подкорковые структуры, регулирующие мышечный тонус.

Группы противопаркинсонических средств:

- Центральные холиноблокаторы (угнетают холинергическую передачу) - тригексифенидил, бипериден.
- Средства дофаминергические (стимулируют дофаминергическую передачу):
 - предшественники дофамина - леводопа;
 - комбинированные препараты с леводопой - леводопа + карбидопа (Веро-Леводопар*) и леводопа + бенсера-зид (Мадопар «125»*);
 - стимуляторы дофаминовых рецепторов - бромокриптин, пирибедил, прамипексол;
 - ингибиторы MAO-B - селегилин;

- ингибитор КОНТ - толкапон;
- препараты, повышающие выделение медиатора и чувствительность дофаминовых рецепторов
- амантадин.

12.1. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ (ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОМЕТИКИ)

Тригексифенидил (Циклодол*, Паркопан) является одним из основных синтетических препаратов, применяемых для лечения паркинсонизма. Он оказывает выраженное центральное холиноблокирующее и периферическое М-холиноблокирующее действие. При взаимодействии с холинорецепторами препарат уменьшает влияние ацетилхолина на холинергические структуры и выравнивает нейромедиаторный баланс между ацетилхолином и дофамином, что приводит, главным образом, к уменьшению тремора, умеренно действует на ригидность и очень незначительно на гипокинезию. Холиноблокирующее действие препарата уменьшает слюноотечение, в меньшей степени потоотделение и сальность кожи, оказывая прямой спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру. Препарат начинает действовать через 1 ч, а продолжительность его действия составляет от 6 до 12 ч. При длительном применении могут возникнуть сухость во рту и расширение зрачков. При отмене препарата побочные явления проходят. При передозировке возможно нарушение функций ЦНС (психическое и двигательное возбуждение, галлюцинации и др.). По механизму действия и фармакологическим эффектам близок к циклодолу Бипериден (Акинетон*).



Рис. 12.1. Действие противопаркинсонических лекарственных средств: ДА - дофамин; АцХ - ацетилхолин

12.2. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ

Леводопа, являющаяся биохимическим предшественником дофамина, относят к противопаркинсоническим средствам, увеличивающим содержание дофамина в головном мозге. Сам дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, поэтому как лекарственный препарат использован быть не может. У большинства больных леводопа эффективна при гипокинезии и ригидности. Леводопа хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает через гематоэнцефалический барьер в клетки черной

субстанции мозга, где и трансформируется в дофамин. Лечебный эффект при приеме препарата внутрь развивается постепенно - в течение 2-4 нед. Препарат не следует применять одновременно с витамином В₆, папаверином, ингибиторами моноаминоксидазы (ниаламид) и др. Леводопа часто вызывает побочные отрицательные эффекты (тошноту, рвоту, аритмию сердца, падение артериального давления), связанные с превращением леводопы в дофамин в периферических тканях ферментом дофадекарбоксилазой. Для уменьшения таких эффектов вместе с леводопой назначают блокаторы фермента в периферических тканях - карбидопу и бенсеразид. Сочетание леводопы с карбидопой и бенсеразидом приводит к уменьшению разложения леводопы в крови и периферических тканях, повышает содержание леводопы в тканях мозга, где она превращается в дофамин. В результате уменьшаются периферически выраженные побочные эффекты леводопы и усиливается ее терапевтическое действие. Выпускают комбинированные препараты наком* (синемет*), содержащие леводопу с карбидопой, и препарат мадопар*, содержащий леводопу с бенсеразидом. Возникающие при лечении леводопой двигательные нарушения (дискинезия и акинетический пароксизм), а также недостаточное лечебное действие относительно тремора - основание для поиска новых биологически активных веществ со специфической эффективностью. Так был синтезирован селективный агонист дофаминовых рецепторов пирибедил (проноран*). Препарат эффективен на всех стадиях болезни Паркинсона и снижает риск возникновения вышеуказанных осложнений. К селективным агонистам дофаминовых рецепторов относят бромокриптин (парло-дел*) и прамипексол (мирапекс*). Бромокриптин - полусинтетическое производное алкалоида спорыньи, в основном применяют в сочетании с леводопой. Оба препарата уменьшают высвобождение пролактина из передней доли гипофиза. Прамипексол более эффективен, снижает двигательные нарушения, в большей степени воздействует на тремор, чем на ригидность и акинезию, снижает побочные эффекты антипсихотических средств, повышает настроение и позволяет уменьшить ежедневную дозу леводопы.

Селегилин (депренил^р, юмекс*) является специфическим ингибитором MAO-B. Он повышает концентрацию дофамина в тканях мозга за счет того, что медиатор дофамин не разрушается ферментом MAO-B. Угнетая окислительный метаболизм дофамина, селе-гилин уменьшает образование свободных кислородных радикалов, вызывающих гибель дофаминергических нейронов. Препарат сокращает время наступления эффекта леводопы и удлиняет его действие. Именно поэтому препарат часто комбинируют с леводо-пой при лечении паркинсонизма, что позволяет уменьшить дозу последнего и снизить его побочные эффекты.

Амантадин (мидантан*) усиливает высвобождение дофамина в синаптическую щель и нарушает его обратный захват, тем самым повышая концентрацию дофамина в ЦНС; обладает противопар-кинсонической умеренной активностью. Высказывают предположения, что препарат угнетает холинергическую передачу в неос-триатуме, обладая антихолинергической активностью, а также угнетает действие возбуждающих медиаторов. К препарату быстро развивается привыкание. Назначают при болезни Паркинсона, паркинсонизме. Из побочных эффектов часто возникают: головокружение, бессонница, возбуждение, раздражительность, судороги.

Препараты

Список А

Тригексифенидил (*Trihexyphenidil*). Синонимы: Циклодол*, Паркопан^а.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,01 г, суточная - 0,02 г.

Форма выпуска: таблетки по 0,001, 0,002, 0,005 г. Бипериден (*Biperidenum*). Синоним: Акинетон*.

Формы выпуска: таблетки по 0,002 г; драже по 0,004 г (ретард); раствор биперидена лактата для инъекций по 0,005 г в 2 мл.

Список Б

Леводопа (*Levodopum*).

Синоним: Леводопа*.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 г.

Наком* (*Nakom*).

Синоним: Синемет*.

Форма выпуска: таблетки, содержащие 0,25 г леводопы и 0,025 г кардидопы.

Мадопар (*Madopar*).

Форма выпуска: капсулы Мадопар «62,5»^р (0,05 г леводопы + 0,0125 г бенсеразида); Мадопар «125»*; Мадопар «250»*. Селегилин (*Selegilinum*). Синонимы: Депренил^р, Юмекс*. Форма выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01 г. Амантадин (*Amantadine*). Синоним: Мидантан*. Форма выпуска: таблетки по 0,1. Пирибедил (*Piribedil*). Синоним: Проноран*.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05.

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ (БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ) СРЕДСТВА

Боль сопровождает многие заболевания и возникает при воспалении тканей, уменьшении притока крови и кислорода к органам, при спазме гладких мышц, при онкологических заболеваниях, различных травмах и т.д. Боль различают по размеру очага возникновения (ограниченная и разлитая); по интенсивности (слабая, умеренная, непереносимая); по сенсорному качеству (острая, тупая); по локализации (висцеральная - во внутренних органах; головная, зубная, мышечная и др.). Боль является сложной защитной реакцией. Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами - ноцицепторами, которые расположены в коже, мышцах, капсулах суставов и внутренних органов, надкостнице, и могут стимулироваться механическими, термическими и химическими раздражителями. Эндогенные соединения (брадикинин, гиста-мин, серотонин, простагландины) могут сенсibilизировать рецепторы к внешним раздражителям, а также непосредственно вызывать боль. Ноцицептивные импульсы распространяются по С-, и А_δ-волокам афферентных нервов и поступают в центральную нервную систему к нейронам задних рогов спинного мозга. Через систему вставочных нейронов возбуждение распространяется в трех направлениях.

- В передние рога спинного мозга - на двигательные мотонейроны. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц.
- В боковые рога спинного мозга - на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы, стимуляция которой приводит к функциональной адаптации внутренних органов (например, повышение артериального давления).
- В головной мозг - по восходящим афферентным трактам к высшим структурам восприятия и оценки боли: стволу головного мозга, ретикулярной формации, таламусу, лимбической системе, коре головного мозга.

Очевидно, что нейроны задних рогов спинного мозга имеют ключевое значение в восприятии и оценке болевой информации. Активность нейронов находится под контролем супраспинальной антиноцицептивной системы (контроль афферентного входа). В подкорковых структурах головного мозга (околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) расположены нейроны, аксоны которых образуют нисходящие тормозные пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга. Активация нисходящей тормозной системы приводит к уменьшению выделения «ноцицептивных» медиаторов (субстанция Р, глутамат) и снижению активации вставочных нейронов, передающих информацию о боли. Таким образом, активация супраспинальной антиноцицептивной системы вызывает торможение проведения болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга, что приводит к повышению порога болевой чувствительности. Иммунохимический анализ показал, что на нейронах околоводопроводного серого вещества, большого ядра шва и задних рогов спинного мозга находятся опиоидные рецепторы, специфические места связывания, с которыми взаимодействуют эндогенные анальгетические пептиды: энкефалины (содержат 5 аминокислот), динорфины (содержат 17 аминокислот) и эндорфины (содержат 31 аминокислоту). Различают несколько подтипов опиоидных рецепторов, которые различаются по чувствительности к вышеперечисленным эндогенным лигандам и эффектам, вызываемым активацией этих рецепторов.

- μ -Рецепторы, которые активируются β -эндорфином; при их возбуждении развиваются анальгезия, седативный (успокаивающий) эффект, угнетение дыхательного центра, эйфория (положительные эмоции, повышенное настроение, ощущение

душевного комфорта, не связанные с реальной действительностью) и лекарственная зависимость, брадикардия, миоз, снижение моторики желудочно-кишечного тракта. Выделено три подтипа μ -рецепторов - μ_1 , μ_2 и μ_3 .

- δ -Рецепторы, которые активируются мет-энкефалином и лей-энкефалином; при их стимуляции развиваются анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта.
- κ -Рецепторы, эндогенными лигандами которых являются динорфины; их стимуляция сопровождается угнетением проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), развиваются седативный эффект, миоз; для агонистов κ -рецепторов характерна дисфория (отрицательные эмоции, ощущение дискомфорта), возможно развитие физической зависимости, возникает небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта.

Опиоидные рецепторы связаны с G-белками, их стимуляция вызывает угнетение активности аденилатциклазы и снижение концентрации цАМФ в клетке. Кроме того, опиоиды открывают связанные с G-белками калиевые каналы, при этом повышается выход ионов калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны. В результате в пресинаптических мембранах нейронов блокируется вход ионов кальция в клетку и уменьшается выделение медиаторов из пресинаптических окончаний. В частности, из окончаний первичных афферентов в задних рогах спинного мозга уменьшается выделение «ноцицептивного» медиатора (медиатора боли) вещества P, таким образом, снижается активирующее воздействие на вставочные нейроны, участвующие в передаче болевых импульсов в высшие центры. Кроме того, гиперполяризация мембран вставочных нейронов также приводит к угнетению их активности. Нисходящие тормозные пути антиноцицептивной системы образованы аксонами норадренергических и серотони-нергических нейронов.

Анальгезирующими (анальгетиками) называют средства резорбтивного действия, основным эффектом которых является избирательное уменьшение или устранение болевой чувствительности (анальгезия, от греч. *analges* - обезболенный, отсутствие болевого чувства). Анальгетики в терапевтических дозах не вызывают потерю сознания, не угнетают другие виды чувствительности (температурную, тактильную и др.) и не нарушают двигательных функций,

что отличает их от средств для наркоза, которые устраняют ощущение боли, но при этом выключают сознание и другие виды чувствительности, а также от местных анестетиков, которые неизбирательно угнетают все виды чувствительности. Анальгезирующие средства по механизму и локализации действия подразделяются на группы.

- анальгезирующие средства преимущественно центрального действия:
 - опиоидные (наркотические) анальгетики:
 - агонисты;
 - частичные агонисты;
 - агонисты-антагонисты;
 - Анальгетики со смешанным механизмом действия;
 - Неопиоидные препараты с анальгетической активностью;
- анальгезирующие средства преимущественно периферического действия.

13.1. СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

13.1.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики

Опиоидные (наркотические) анальгетики являются агонистами опиоидных рецепторов антиноцицептивной системы, оказывают обезболивающее действие без утраты сознания или погружения в сон и угнетения других видов чувствительности. Основные механизмы анальгетического действия опиоидных анальгетиков: угнетение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС (нарушение передачи импульсов с окончаний первичных афферентов на вставочные нейроны спинного мозга); усиление тормозного влияния нисходящей антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС; изменение эмоциональной оценки боли. Действие наркотических анальгетиков опосредуется через опиоидные рецепторы (рис. 13.1).

В результате возбуждения пресинаптических опиоидных рецепторов, находящихся на окончаниях первичных афферентов, уменьшается выделение субстанции Р из окончаний первичных афферентов, при этом нарушается передача болевых импульсов на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. Вследствие

стимуляции постсинаптических опиоидных рецепторов нарушается процесс деполяризации постсинаптической мембраны и угнетается активация вставочных нейронов под действием медиатора. В результате нарушается передача болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальное действие).

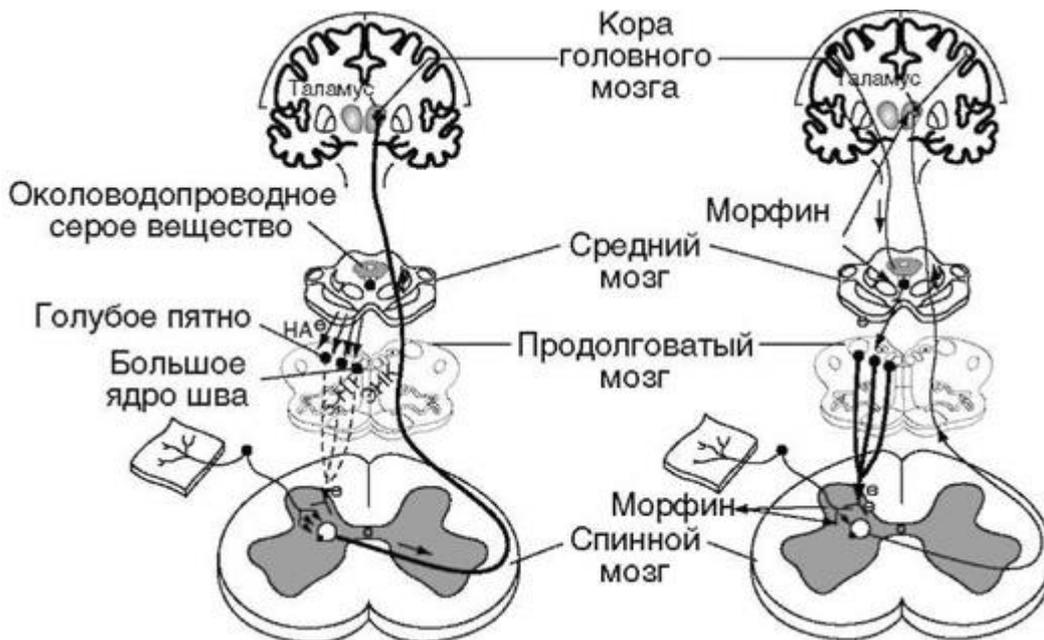


Рис. 13.1. Механизм действия наркотических анальгетиков: НА - норадреналин; ЭНК - энкефалин; 5-НТ - серотонин; • - опиоидный рецептор

При стимуляции опиоидных рецепторов в сером околоводопроводном веществе и некоторых других отделах ствола мозга происходит активация нисходящей антиноцицептивной системы, оказывающей тормозное влияние на передачу болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга (супраспинальное действие). Нисходящие тормозные влияния осуществляются при участии серотонина и норадреналина.

В результате действия наркотических анальгетиков на высшие отделы ЦНС изменяется эмоциональная оценка боли, снижается ее восприятие (даже если чувство боли сохраняется, оно меньше беспокоит больного).

Среди веществ, стимулирующих опиоидные рецепторы, выделяют полные агонисты опиоидных рецепторов (вещества, которые способны вызвать максимальный для данной системы эффект), частичные агонисты опиоидных рецепторов (вещества, которые всегда вызывают эффект, меньший максимального) и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (стимулируют рецепторы одного подтипа и блокируют рецепторы другого подтипа).

- Полные агонисты опиоидных рецепторов:
 - природные наркотические анальгетики (опиаты) - морфин, омнопон*, кодеин.
 - синтетические наркотические анальгетики - тримепери-дин, фентанил.
- Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов - бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин*.
- Антагонисты наркотических анальгетиков - налоксон, нал-трексон.

13.1.1.1. Полные агонисты опиоидных рецепторов

13.1.1.1.1. Природные наркотические анальгетики (опиаты)

Источником получения морфина и других природных наркотических анальгетиков является опий - высохший на воздухе млечный сок, который получают из надрезов на незрелых коробочках мака снотворного (*Papaver somniferum*). Опий использовали в качестве болеутоляющего средства более 6000 лет назад (в Древнем Египте, Греции и Риме), а его способность вызывать физическую и психическую зависимость (пристрастие) стала предметом озабоченности, начиная с XVIII в.

Опий содержит более 20 алкалоидов. Алкалоиды фенантрено-вого ряда (морфин, кодеин) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; алкалоиды изохинолинового ряда не являются анальгетиками, обладают спазмолитическим эффектом (папаверин).

Морфин - производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации). Морфин был выделен из опия в 1806 г. немецким ученым Сертюрнером, который назвал его по имени бога сна Морфея (*Morpheus*). Химическая структура морфина была установлена в 1925 г., а в 1952 г. был осуществлен его синтез, но в промышленных масштабах более целесообразным оказалось его получение из растительного сырья.

Действие морфина (морфилонг*) на организм связано с возбуждением опиоидных рецепторов, расположенных как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях.

Стимуляцией центральных опиоидных рецепторов определены фармакологические эффекты морфина (рис. 13.2) анальгезия; эйфория (возникновение приятных ощущений и немотивированное состояние свободы от тревог и проблем). Возникает чувство комфорта и устраняются чувства голода, жажды и т.п. В результате развивается лекарственная зависимость - непреодолимое желание повторного приема морфина (морфинизм). У некоторых больных и здоровых людей, не испытывающих боли, может развиваться ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие (дисфория).

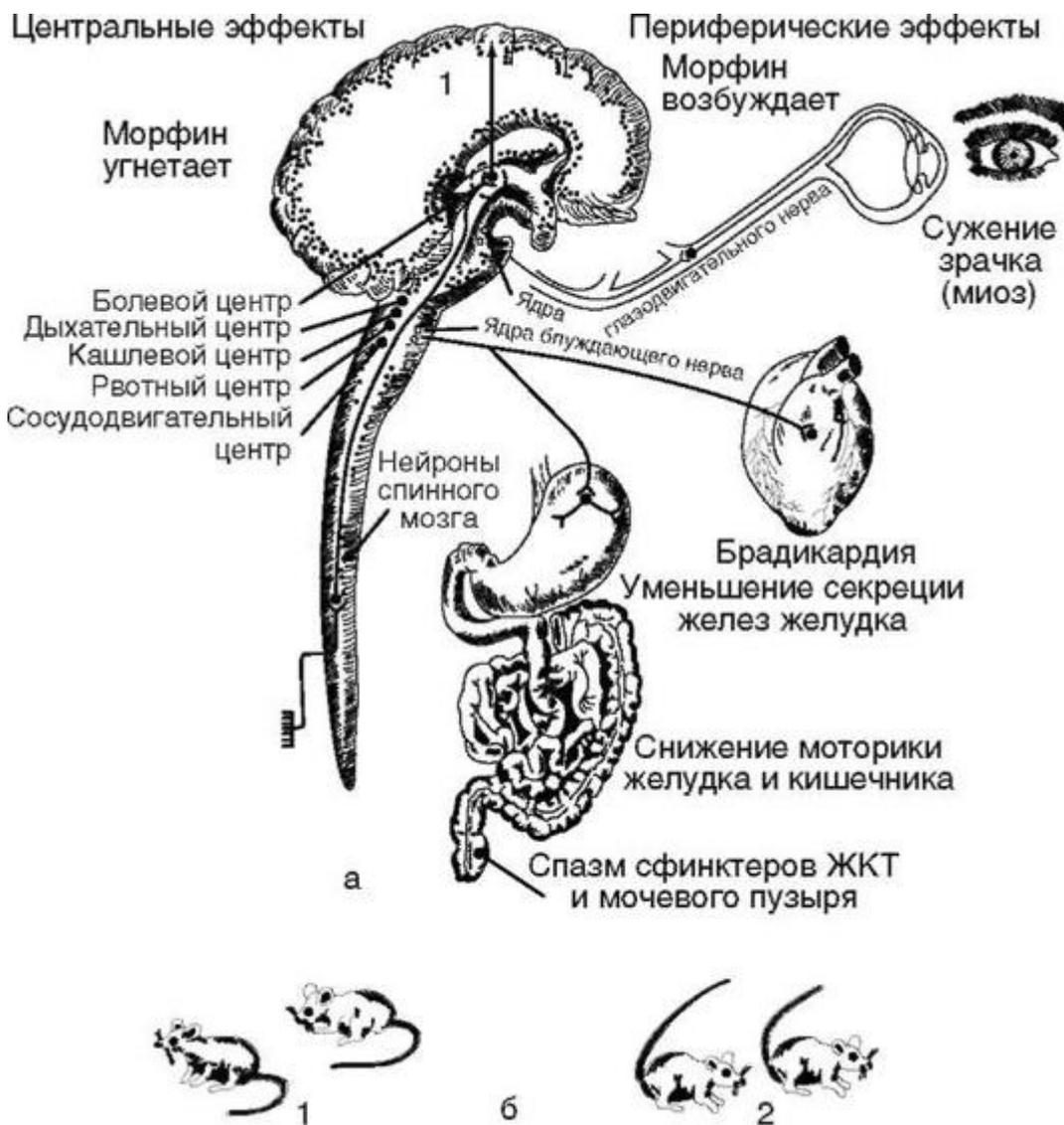


Рис. 13.2. Фармакологические эффекты морфина: а - реакции физиологических систем организма на действие морфина: 1 - блокада передачи болевых импульсов; б - спазм мускулатуры сфинктера анального отверстия у белых мышей после введения морфина: 1 - положение хвоста мышей до введения морфина, 2 - после введения

Седативный эффект - состояние покоя, сонливость, нарушение способности к рассуждению (без утраты памяти) и поверхностный сон. Противокашлевое действие вследствие угнетения кашлевого центра (к эффекту быстро развивается привыкание). Угнетение дыхания связано в основном со снижением чувствительности дыхательного центра к двуокиси углерода и зависит от дозы. Дыхание становится редким и глубоким при введении даже терапевтических доз морфина. В токсических дозах развивается очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки (при отравлении морфином смерть наступает от паралича дыхательного центра). Для восстановления дыхания используют антагонисты опиоидных рецепторов. Миоз - сужение зрачков, являющееся характерным диагностическим признаком приема морфина. Возникает в результате возбуждения центра глазодвигательного нерва. Привыкание в отношении миоза развивается медленно. Брадикардия вследствие повышения тонуса центра блуждающих нервов. Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении, развиваются за счет стимуляции рецепторов пусковой (триггерной) зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Морфин угнетает непосредственно рвотный центр.

Влияние на продукцию гормонов. Повышение продукции пролактина, антидиуретического гормона (вазопрессина), гормона роста, что связано со стимуляцией гипоталамических центров. Усиление выделения вазопрессина приводит к уменьшению диуреза. Снижение секреции гонадотропных гормонов, адренкортикотропного гормона (АКТГ). Снижается также секреция тестостерона и гидрокортизона. Снижение температуры тела ниже нормы (вне зависимости от исходного уровня). Эффект связан с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции. Гипотермия отчетливо проявляется при применении больших доз морфина. Повышение тонуса скелетных мышц (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательных мышц). Эффект реализуется на уровне спинного мозга. Лекарственная зависимость (физическая) развивается при повторных приемах морфина. Желание повторного приема морфина сначала связано с вызываемой морфином эйфорией. Затем развивается физическая зависимость, которая проявляется абстинентным синдромом. Явления абстиненции возникают при отмене морфина: сначала слезотечение, насморк, потливость, «гусиная кожа», затем беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине и др. Явления исчезают при приеме морфина. Эффекты, вызванные возбуждением периферических опиоидных рецепторов: стимуляция выделения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может вызвать бронхоспазм (повышение тонуса бронхов связано также с действием на опиоидные рецепторы бронхиальных мышц). Снижение пропульсивной моторики желудка и кишечника, повышение тонуса сфинктеров кишечника, уменьшение секреции поджелудочной железы и выделения желчи (вследствие повышения тонуса сфинктера Одди и желчных протоков) нарушают продвижение содержимого по кишечнику, приводя к развитию обстипации (запора). Вследствие повышения тонуса гладких мышц желчевыводящих путей могут возникнуть спастические боли (колики). Повышение под действием морфина тонуса мочеточников может вызвать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может вызвать задержку мочеиспускания.

К действию морфина при его повторном применении развивается привыкание. При повторных приемах морфина снижается его анальгетическое действие, для получения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу. Привыкание развивается и к некоторым другим эффектам морфина (к возникновению эйфории, угнетению дыхания). Практически не развивается привыкание к действию морфина на величину зрачка и желудочно-кишечный тракт. При постоянном приеме морфина развивается привыкание (толерантность) к его токсическому действию (угнетению дыхательного центра), поэтому у лиц с зависимостью к морфину высокие и даже смертельные дозы морфина не вызывают токсических эффектов. При прекращении приема морфина (например, во время лечения в стационаре) толерантность к морфину быстро исчезает и введение высокой, но прежде переносимой дозы морфина может вызвать смертельный исход.

Применяют морфин как болеутоляющее средство при выраженных болях, связанных с тяжелыми травмами, ожогами, злокачественными опухолями, инфарктом миокарда. Морфин применяют в анестезиологии для подготовки больных к операции (премедикации), а также при послеоперационных болях. Снимая сильные боли, морфин препятствует развитию болевого шока. Морфин можно применять при почечной, кишечной коликах, связанных со спазмом гладких мышц, но, поскольку морфин повышает тонус гладких мышц, в этих случаях его назначают вместе со спазмолитическими средствами (атропином, папаверином, дротаверином). Морфин применяют при остром отеке легких. Морфин вводят парентерально (внутривенно, подкожно) и внутрь в виде таблеток. Морфин всасывается из желудочно-кишечного тракта недостаточно хорошо, а также в значительной степени метаболизируется при первом прохождении через печень, поэтому для достижения быстрого и выраженного действия его

вводят парентерально. Действие морфина развивается через 10-15 мин после введения под кожу и через 20-30 мин после приема внутрь (максимальная концентрация в плазме крови достигается через 10-30 мин после подкожного введения морфина и через 1-2 ч после приема внутрь). Действие однократной дозы продолжается 3-6 ч.

Морфин накапливается в наибольших концентрациях в хорошо кровоснабжаемых органах (печени, легких, селезенке). В скелетных мышцах морфин накапливается в меньшей степени, но вследствие большой общей массы они служат основным его резервуаром. Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацети-лировании двух гидроксильных групп он превращается в активный метаболит диацетилморфин (героин), который значительно быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга, где оказывает анальгетический эффект. В мозге диацетил-морфин гидролизуется до моноацетилморфина, далее - до морфина. Слабое развитие у новорожденных гематоэнцефалического барьера приводит к высокому уровню поступления морфина в мозг и риску интоксикации с угнетением дыхания. Наличие в молекуле морфина двух свободных гидроксильных групп позволяет ему легко конъюгировать с глюкуроновой кислотой. Морфин-6-глюкуро-нид обладает большей анальгетической активностью и действует несколько продолжительнее, чем морфин. У больных с почечной недостаточностью может происходить накопление активных метаболитов, что ведет к более продолжительной и выраженной анальгезии. Значительная часть морфина превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками (85%), 9-12% морфина выводится с мочой в неизменном виде. Небольшая часть глюкуронидов морфина (7-10%) экскретируется с желчью и поступает в просвет желудка, откуда морфин может снова всасываться в кровь или (при лечении отравления морфином) может быть удален (промытием желудка слабым раствором калия перманганата). Побочные эффекты морфина: тошнота, рвота, спазм гладких мышц, обстипация, брадикардия, гипотония, урежение дыхания; при повторном применении - привыкание, лекарственная зависимость.

Морфин противопоказан при артериальной гипотензии, дыхательной недостаточности, паралитических, спастических и обструктивных заболеваниях ЖКТ, гипертрофии простаты, при повышенном внутричерепном давлении, при беременности.

Морфин не рекомендуют применять для обезболивания родов (возможно угнетение дыхательного центра у плода), у детей до 2 лет и лиц старше 60 лет, не назначают его кормящим матерям.

При остром отравлении морфином развивается коматозное состояние, редкое поверхностное дыхание, брадикардия, резко суживаются зрачки (диагностический признак интоксикации опиоидами), но при асфиксии зрачки расширяются. Тяжелое отравление приводит к смертельному исходу вследствие остановки дыхания. При отравлении морфином основные мероприятия направлены на удаление морфина из организма (промывают желудок 0,05% раствором калия перманганата, который вызывает окисление морфина, и теплой водой со взвесью активированного угля, адсорбирующего морфин, а затем назначают солевое слабительное и активированный уголь, что препятствует всасыванию морфина) и на восстановление дыхания (вводят внутримышечно или внутривенно антагонист опиоидных рецепторов налоксон). При глубоком угнетении дыхания проводят искусственную вентиляцию легких.

Оmnopон* содержит смесь алкалоидов опия - морфин, кодеин, тебаин (алкалоиды фенантренового ряда), наркотин, папаверин (алкалоиды изохинолинового ряда). Omnopon* близок по фармакологическим свойствам к морфину (содержит 48-50% морфина). Применяют по тем же показаниям, что и морфин. Вводят парентерально (подкожно,

внутривенно). За счет наличия папаверина обладает спазмолитическими свойствами, поэтому имеет преимущества перед морфином при болях, связанных со спазмом гладко-мышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики).

Кодеин - производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации). Для использования в качестве лекарственного средства кодеин синтезируют из морфина (метилованное производное). Кодеин обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков. По анальгетическому действию примерно в 7-10 раз слабее морфина. По сравнению с морфином кодеин в большей степени угнетает кашлевой центр, поэтому его применяют чаще как противокашлевое средство («Противокашлевые средства»).

13.1.1.1.2. Синтетические наркотические анальгетики

Тримеперидин (промедол*) оригинальный отечественный препарат. Тримеперидин по анальгетической активности в 2-4 раза уступает морфину, но, в отличие от морфина, в меньшей степени угнетает дыхательный центр (поэтому может быть использован при беременности, для обезболивания родов и у детей), несколько повышает тонус и сократительную активность миометрия. В отличие от морфина тримеперидин оказывает спазмолитический эффект (на мочеточники, бронхи) или менее выраженное спазмо-генное действие (на кишечник, желчевыводящие пути), в связи с чем может быть использован при почечных и печеночных коликах. Фармакокинетические параметры тримеперидина аналогичны морфину. Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, обезболивание родов, почечная, кишечная и печеночная колики. Побочные действия: тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие лекарственной зависимости. Противопоказания: дыхательная недостаточность.

Фентанил (дюрогезик*) - производное фенилпиперидина, полный агонист опиоидных рецепторов (в большей степени стимулирует μ -рецепторы). Фентанил в 100-400 раз активнее морфина (для получения такого же анальгетического эффекта необходимы в 100-400 раз меньшие дозы фентанила), он также эффективнее морфина (устраняет боли, при которых морфин неэффективен). Вследствие высокой липофильности фентанил быстро проникает в ткани мозга, но затем перераспределяется и накапливается в жировой ткани, где подвергается медленному метаболизму. Фентанил, по сравнению с другими наркотическими анальгетиками, оказывает очень быстрое (эффект наступает через 1-3 мин после внутривенного введения) и кратковременное (20-30 мин) обезболивающее действие. Препарат применяют парентерально (внутривенно, внутримышечно), главным образом, для быстрого обезболивания перед и во время хирургических операций, при инфаркте миокарда, отдельно и в комбинации с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат таламонал*). Таламонал применяют для нейролептанальгезии (метод обезболивания с сохранением сознания при хирургических операциях), а также для снятия болей при инфаркте миокарда, при травмах и т.д. При таком сочетании дроперидол потенцирует обезболивающее действие фентанила, а также устраняет у пациента чувство страха, тревоги, напряжения перед оперативным вмешательством. *Дюрогезик* - дозозависимая пролонгированная трансдермальная терапевтическая система в виде пластыря. Применяется при хронических заболеваниях для купирования болей. Противопоказания и побочные эффекты фентанила соответствуют таковым морфина. Фентанил сильнее, чем морфин, угнетает дыхательный центр, кроме того, после его применения возможна кратковременная ригидность (повышение тонуса) мышц грудной клетки.

13.1.1.2. Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин относят к частичным агонистам μ -опиоидных рецепторов. По анальгетической активности в 25-40 раз превышает морфин и действует дольше (6-8 ч). По эффективности сравним с морфином. Вводят парентерально и сублингвально. При сублингвальном применении бупренорфина действие наступает через 25-35 мин и продолжается 8-12 ч (применяют для неотложной помощи, при массивных травматических поражениях оказывает противошоковое действие, облегчает транспортировку пострадавших).

Пентазоцин[®] (фортрал[®]) - производное бензоморфана, синтетический наркотический анальгетик из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (агонист κ - и δ -рецепторов, антагонист μ -рецепторов). Анальгетические свойства обусловлены в основном стимуляцией κ -рецепторов. По анальгетической активности уступает морфину (активность ниже в 3 раза), но в меньшей степени угнетает дыхание. Пентазоцин[®] не вызывает эйфорию (связана со стимуляцией μ -рецепторов), а может вызывать дисфорию, поэтому при его применении меньше риск возникновения лекарственной зависимости. Поскольку пентазоцин[®] проявляет свойства антагониста, он вытесняет морфин из связи с опиоидными рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам. Препарат вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно) и внутрь. Хорошо всасывается при всех путях введения. Начало эффекта и его максимальную выраженность отмечают соответственно через 2-3 мин и 15-30 мин после внутривенного введения; через 15-30 мин и 30-60 мин после внутримышечного и энтерального введения. Продолжительность действия до 3 ч. Пентазоцин[®] вызывает повышение давления в легочной артерии, при этом увеличивается преднагрузка на сердце, повышается работа сердца. Именно поэтому препарат не рекомендуют применять при инфаркте миокарда. Для пентазоцина[®] характерны дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение артериального давления. Препарат противопоказан при бронхиальной астме, черепно-мозговой травме, эпилепсии, желчно- и мочекаменной болезни, недостаточности печени и почек. Ограничения к применению: беременность, грудное вскармливание, детский возраст (до 1 года).

Бупторфанол (стадол[®]) относят к группе агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (стимулирует κ -рецепторы и является антагонистом μ -рецепторов). Анальгетическая активность в 5 раз больше по отношению к морфину. Применяют для премедикации перед хирургическими операциями, во время операций и для послеоперационного обезболивания. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание, меньше риск лекарственной зависимости. Бупторфанол, как и пентазоцин[®], повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, в связи с чем его не рекомендуют применять при инфаркте миокарда. Вызывает такие же побочные эффекты, что и пентазоцин[®].

Агонистом κ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов является также налбуфин. По анальгетической активности близок к морфину, но меньше угнетает дыхание. В отличие от пентазоцина[®] и бупторфанола, не влияет на гемодинамику, применяют для обезболивания при болевых синдромах, в том числе при инфаркте миокарда. Продолжительность действия до 6 ч.

13.1.2. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидные + неопиоидные компоненты)

Трамадол (Трамал[®]) - центральный неселективный агонист μ -, δ -, и κ -рецепторов. Анальгетический эффект дополнительно опосредован за счет влияния на адренергическую и серотонинергическую передачу (нарушается нейрональный захват норадреналина и серотонина в нисходящих антиноцицептивных путях), в результате чего усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга. Трамадол по активности уступает морфину. Анальгетическое действие практически не сопровождается угнетением

дыхания, снижением моторики желудочно-кишечного тракта, повышением тонуса мочевыводящих путей. В сравнении с морфином препарат обладает незначительным наркотическим потенциалом (меньше риск лекарственной зависимости), не входит в перечень наркотиков. Применяют препарат при послеоперационных болях и других болевых синдромах (при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, травмах). Назначают парентерально, внутрь и ректально.

13.1.2.1. Антагонисты наркотических анальгетиков

Препараты налоксон (наркан[®]) и налтрексон блокируют μ -, δ - и κ -рецепторы, поэтому устраняют анальгезирующее действие наркотических анальгетиков и вызываемую ими эйфорию, угнетение дыхания и другие эффекты.

Налоксон - производное фенантрена, полный конкурентный антагонист μ -, δ - и κ -рецепторов. Вводят внутривенно при интоксикации наркотическими анальгетиками для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром. Действует 2-4 ч. Устраняет не только угнетение дыхания, но и многие другие эффекты опиоидных анальгетиков, в том числе агонистов-антагонистов. Менее эффективен при передозировке бупренорфина. Налоксон вызывает синдром абстиненции у лиц с лекарственной зависимостью к опиоидам.

Налтрексон эффективен при приеме внутрь, действует до 24 ч. Уменьшает или предотвращает эффекты, вызываемые опиоидами. Снижает потребление алкоголя. Его используют при алкогольной зависимости, а также для предотвращения эйфории, вызываемой опиоидами, при лечении наркоманов.

13.2. НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

В группу входят препараты различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия.

Клонидин (клофелин^{*}) - α_2 -адреномиметик, используемый как антигипертензивное средство. Обладает выраженным анальгетическим действием, которое объясняют усилением нисходящих тормозных влияний (опосредуемых α_2 -адренорецепторами) на проведение болевых импульсов в афферентных путях спинного мозга. Препятствует развитию вегетативных нарушений, вызванных болью. Как анальгетик используют для уменьшения боли при оперативных вмешательствах, в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях.

Амитриптилин и имипрамин (имизин^{*}) - трициклические антидепрессанты. За счет угнетения обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина активируют нисходящую антиноцицептивную систему, угнетающую передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга. Препараты эффективны, главным образом, при хронических болях. Используют при невралгии различной этиологии и фантомных болях.

Карбамазепин (тегретол^{*}, финлепсин^{*}) и фенитоин (дифенин^{*}) - блокаторы натриевых каналов, применяемые как противоэпилептические средства. В качестве анальгетиков эффективны при невралгии тройничного нерва, сопровождающейся приступами сильных болей.

Габапентин так же применяют, как противоэпилептическое средство. Анальгетическое действие связано со стимуляцией ГАМК-ергической передачи в головном мозге. Как анальгетик применяют при мигрени, нейропатических болях.

Баклофен - агонист ГАМК-рецепторов, применяют при болезненных мышечных спазмах, спастичности.

Кетамин (кеталар®) является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), обладает выраженным анальгетическим действием. Применяют для общего обезболивания и наркоза.

Динитрогена оксид применяют ингаляционно, он обладает выраженными анальгетическими свойствами, применяется для уменьшения боли при инфаркте миокарда, обезболивании родов, в послеоперационном периоде.

Кроме того, некоторое анальгетическое действие оказывают антагонисты гистаминовых H₁-рецепторов, например дифенгид-рамин (димедрол*), а также препараты гормонов, например кальцитонин.

Препараты

Список А

Морфин (*Morphinum*).

Детям в возрасте до 2 лет морфин не назначают. Детям старше 2 лет назначают в зависимости от возраста 0,001-0,005 г на прием.

Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая - 0,02 г, суточная - 0,05 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,01 г; 1% раствор в ампулах и шприц-тюбике по 1 мл.

Морфилонг* (*Morphilongum*).

Форма выпуска: ампулы по 2 мл (0,5% раствор морфина гидрохлорида в 30% водном растворе поливинилпирролидона с м.м. 3500±5000).

Оmnopон* (*Omnoponum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая - 0,03 г, суточная - 0,1 г.

Формы выпуска: порошок, ампулы по 1 мл и 2% раствора.

Тримеперидин (*Trimeperidinum*). Синоним: Промедол*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,05 г, суточная 0,2 г; п/к 0,04/0,16 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 г; 1% (2%) раствор в ампулах и шприц-тюбике по 1 мл.

Фентанил (*Phentanylum*). Синоним: Дюрогезик*.

Форма выпуска: ампулы по 2 и 5 мл 0,005% раствора, транс-дермальная терапевтическая система 2,5, 5, 7,5, 10 мг.

Список Б

Трамадол (*Tramadolum*). Синоним: Трамал*.

Формы выпуска: таблетки, капсулы по 0,05 г; ампулы по 1 и 2 мл; суппозитории 0,1 г; капли 10 мл.
Пентазоцин® (*Pentazocine*).

Формы выпуска: таблетки по 0,05 г; ампулы 1 мл (в 1 мл 0,03 г). Налоксон (*Naloxone*). Синоним: Наркан.

Форма выпуска: ампулы 1 мл (в 1 мл 0,0004).

Налтрексон (*Naltrexone*).

Синоним: Трексан.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

13.3. НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Ненаркотические анальгетики, в отличие от наркотических, не вызывают эйфории, лекарственной зависимости, привыкания и не угнетают дыхательный центр. Они обладают значительным анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Ненаркотические анальгетики эффективны при головной боли, болях в мышцах, суставах, зубной боли и болях, связанных с воспалением. Однако они не эффективны при травматических, послеоперационных и болях, возникающих в результате инфаркта миокарда, злокачественных опухолей.

Воспаление является защитной реакцией организма и проявляется рядом специфических признаков: покраснением, отеком, болью, повышением температуры тела (лихорадкой) и др.

Противовоспалительное действие ненаркотических анальгетиков связано с угнетением активности ключевого фермента цик-лооксигеназы (ЦОГ) для синтеза медиаторов воспаления простагландинов (P_g). Блокада синтеза простагландинов приводит к уменьшению вызываемых ими проявлений воспаления.

Анальгезирующее (болеутоляющее) действие ненаркотических анальгетиков объясняют прекращением возникновения болевых импульсов в окончаниях чувствительных нервов. При воспалительных процессах боль возникает в результате образования и накопления в тканях медиаторов (передатчиков) воспаления: простагландинов, брадикинина, гистамина и некоторых других, которые раздражают окончания нервов и вызывают болевые импульсы. Считают, что данная группа анальгетиков уменьшает образование медиаторов воспаления и тем самым предупреждает возникновение боли (рис. 13.3).



Рис. 13.3. Схема действия лекарственных средств на медиаторы воспаления

Жаропонижающее действие связано с торможением синтеза простагландинов, которые возбуждают центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Одновременно увеличивается теплоотдача за счет расширения сосудов кожи и увеличения потоотделения.

По фармакологическому действию различают анальгетики-антипиретики и НПВС.

13.3.1. Анальгетики-антипиретики

Анальгетики-антипиретики обладают анальгезирующим и жаропонижающим действием. Их классифицируют в зависимости от химического строения на производные парааминофенола: парацетамол (панadol*); пиразолона: метамизол натрия (анальгин*) и производные антраиловой кислоты: мефенамовая кислота^а.

Метамизол натрия (анальгин*) обладает выраженным анальгезирующим, жаропонижающим и в меньшей степени противовоспалительным действием. Анальгезирующий эффект связан с угнетающим влиянием метамизола на синтез P_g в ЦНС. Он угнетает фермент ЦОГ, уменьшая образование P_g, участвующих в развитии болевой реакции. Анальгетический эффект особенно выражен при воспалении, действие при воспалении обусловлено участием периферической нервной системы. При этом угнетается высвобождение БАВ брадикинина, простагландинов, гистамина и др. БАВ повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов к механическим и химическим раздражениям. Прием мета-мизола приводит к уменьшению проведения болевых импульсов. Жаропонижающий эффект метамизола натрия связан с нарушением синтеза P_{gE}₂ в центре терморегуляции, расположенном в гипоталамусе. Понижение температуры сопровождается расширением периферических сосудов кожи, увеличением теплоотдачи и потоотделения. Эффект снижения температуры тела отмечают только на фоне лихорадки. Метамизол натрия применяют при болях, связанных с воспалительными процессами: миалгиях, невралгиях, артралгиях, при головной боли, болях, вызванных менструациями, радикулитом, миозитом; вводят внутрь и парентерально. Препарат применяют при болях, связанных со спазмом гладких мышц (почечная, печеночная, кишечная колика), вводят внутривенно или внутримышечно. Наиболее часто метамизол применяют при лихорадочных состояниях различного происхождения, в том числе при острых респираторных заболеваниях и ревматических атаках.

При длительном использовании метамизола возможны угнетение кроветворения, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока после внутривенного введения препарата. При систематическом применении метамизол может вызвать лейкопению, возможен агранулоцитоз, в связи с чем его применение ограничено, препарат не рекомендуют принимать длительно. Метамизол натрия входит в состав многих комбинированных препаратов: андипал*, баралгин*, максиган*, спазган*, триган*, спазмалгон*, Пенталгин-Н*, темпалгин*.

Ацетаминофен^а (парацетамол, панadol*, эффералган*) - ненаркотический анальгетик (анальгетик-антипиретик), производное парааминофенола, активный метаболит фенаcetина. Обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Уменьшает боль различного происхождения и локализации, но не влияет на боль, обусловленную спазмами гладкомышечных органов. Противовоспалительная активность отсутствует, препарат не оказывает противоревматического действия. Анальгетическое действие связано с ингибированием синтеза ЦОГ в ЦНС. По эффективности ацетаминофен сопоставим с ацетилсалициловой кислотой. В терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Однако токсическая доза ацетаминофена лишь в 3 раза превышает терапевтическую. Понижение температуры тела отмечают на фоне лихорадки, сопровождается расширением периферических сосудов кожи и повышением теплоотдачи. В отличие от салицилатов, не оказывает раздражающего действия на желудок и кишечник (ульцерогенный эффект) и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Передозировка возможна при длительном приеме и может приводить к серьезным поражениям печени и почек, а также проявлению аллергических реакций (кожная сыпь, зуд). При передозировке препарат вызывает некроз клеток печени, что связано с образованием токсичного метаболита ацетаминофена - N-ацетил-п-бензохинонимина. Для предупреждения

развития токсических эффектов ацетаминофена в течение первых 12 ч после отравления вводят ацетилцистеин или метионин. Ацетаминофен назначают самостоятельно или в комбинации с кодеином, салицилатами при головной боли, для снижения температуры при лихорадке, мигрени, миалгии, артралгии, невралгии и суставных болях. Комбинированные препараты, содержащие парацетамол: колд-рекс*, солпадеин*, цитрапар* и др.

Кислота мефенамовая[®] действует аналогично производным салициловой кислоты, но по анальгезирующей активности превосходит их. Применяют при зубной и головной боли и повышении температуры тела.

Кеторолак (кетанов*, кеторол*) обладает выраженной анальгетической активностью, но оказывает меньшее, по сравнению с другими НПВС, противовоспалительное действие. Кеторолак хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, при введении внутрь биодоступность составляет 80-100%. Применяют кеторо-лак внутрь и парентерально для купирования послеоперационных болей (в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам), а также при болях, вызванных травмами, при опухолевых заболеваниях и др. Показан при невралгии тройничного нерва. Кеторолак при длительном применении вызывает побочные эффекты, характерные для других НПВС: изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (в связи с угнетением синтеза PgE_2 , PgI_2 , обладающих гастропротекторным действием), нарушение функции почек (угнетение PgE_2 , PgI_2), нарушение фильтрации в почечных клубочках и др.

13.3.2. Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства - большая группа соединений, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим свойствами. Такие свойства связаны со способностью нарушать образование PgE_2 и PgI_2 , которые, являясь медиаторами воспаления, вызывают расширение артериол, усиливают влияние других медиаторов воспаления гистамина и брадикинина на проницаемость сосудов, приводя к экстравазации плазмы, инфильтрации и отеку тканей; также повышают чувствительность ноцицепторов к брадикинину, гистамину и некоторым другим веществам, которые являются медиаторами боли. PgE_2 оказывает стимулирующее действие на центр терморегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела.

Простагландины E_2 и I_2 образуются из арахидоновой кислоты. Сначала из арахидоновой кислоты под действием ЦОГ синтезируются циклические эндопероксиды, а из нестабильных циклических эндопероксидов далее образуются простагландины E_2 , I_2 , другие простагландины и тромбоксан (PgA_2). НПВС ингибируют ЦОГ и, таким образом, нарушают образование простагландинов E_2

и I_2 , что и определяет их основные фармакологические эффекты: противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий. В качестве противовоспалительных и болеутоляющих средств при артритах, миозитах, невритах используют разные НПВС, в том числе ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, диклофенак и некоторые другие. Получены ЛС, избирательно блокирующие ЦОГ-2 и влияющие в основном на воспалительный процесс: мелоксикам (мовалис*, мирлокс*), целекоксиб (целебрекс*), нимесулид (найз*) и др. Они в меньшей степени вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ (рвоту, отрыжку, понос, ulcerогенное действие), почек, аллергические реакции.

К НПВС относят различные производные химических групп.

- Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

- необратимого типа действия:

■ салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота;

- обратимого типа действия:

■ пиразолона: фенилбутазон;

■ фенилуксусной кислоты: диклофенак;

■ индолуксусной кислоты: индометацин;

■ фенилпропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен;

■ эноликсовой кислоты (оксиамы): пироксикам;

• преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2:

■ коксибы: целекоксиб, рофекоксиб;

■ оксиамы: мелоксикам;

■ сульфонанилиды: нимесулид.

Первыми препаратами, оказывающими специфическое противовоспалительное действие, были салицилаты. Противовоспалительное действие сочетается с болеутоляющим и жаропонижающим, но, по сравнению с анальгетиками-антипиретиками, противовоспалительный эффект доминирует.

Ацетилсалициловую кислоту (Аспирин*) широко используют в медицинской практике при головной боли, невралгиях, лихорадочных состояниях, для лечения ревматических состояний. Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено влиянием на процессы, протекающие в очаге воспаления: уменьшает проницаемость капилляров, понижает биосинтез БАВ (простагландинов, гистамина, брадикинина), ограничивает энергетическое обеспечение воспалительного процесса. Ацетилсалициловой кислоте, наряду с анальгезирующим, жаропонижающим, противовоспалительным эффектами, присуще также антиагрегантное действие, которое обусловлено уменьшением образования одного из простагландинов тромбосана. Тромбосан синтезируется в тромбоцитах, повышает агрегацию и вызывает выраженную вазоконстрикцию (сужение сосудов). Антиагрегантный эффект действия проявляется у аспирина* при применении небольших доз (0,325 г) и сохраняется несколько дней. Его используют при профилактике и лечении ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

При применении препарата уменьшается защитное влияние простагландинов на слизистую оболочку ЖКТ, проявляется уль-церогенное действие вследствие уменьшения их образования. Простагландины выполняют защитную функцию, являясь гаст-ропротекторами, они повышают продукцию слизи, бикарбонатов, стимулируют регенерацию клеток. Другие часто встречающиеся побочные эффекты: желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, рвота, эпигастральная боль, анорексия, иногда понос, шум в ушах, ослабление слуха и расстройство зрения (диплопия), повышенная потливость, общая слабость, беспокойство, бессвязная речь. Могут возникнуть аллергические сыпи, отеки век, языка, губ, лица, гортани, тромбоцитопеническая пурпура. Изредка, в тяжелых случаях возможны галлюцинации, судороги, синдром Рея (гепатогенная энцефалопатия). Синдром Рея чаще развивается у детей, перенесших респираторные и желудочно-кишечные инфекции. Проявляется вначале заторможенностью, сонливостью, рвотой, затем развиваются патологические рефлекс и двигательное возбуждение. В последней стадии - судороги и остановка дыхания. Кислоту ацетилсалициловую назначают

самостоятельно или в сочетании с другими лекарственными веществами в комбинированных препаратах Цитрамон П* и др.

Фенилбутазон (бутадион*) - синтетический препарат, ингибирует биосинтез простагландинов сильнее кислоты ацетилсалициловой. Обладает болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами действия. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и относительно долго находится в крови. Применяют, главным образом, для лечения острой формы ревматизма, хронического ревматоидного полиартрита, подагры и других подобных заболеваний. Его можно применять в сочетании с гормональными препаратами из группы ГК. Способен вызывать побочные эффекты: диспепсические расстройства, язвенное действие, угнетение кроветворения, невриты, гематурию, задержку жидкости в организме и др. При продолжительном применении необходимы периодические контрольные анализы крови. Противопоказаниями, как и для других ненаркотических анальгетиков, являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения функции печени, почек, сердечного ритма, кроветворения, экзема.

Диклофенак (вольтарен*, ортофен*) - производное фенилуксусной кислоты, обладает сильным анальгетическим и противовоспалительным эффектами, хорошо переносится больными. Эффективен при ревматоидных, неврологических, офтальмологических и травматологических заболеваниях. Имеются данные об использовании его при лечении хронического гломерулонефрита. Время полувыведения препарата $T_{1/2}$ достаточно мало (1,5-2 ч), поэтому были созданы пролонгированные формы (*Диклофенак-Акри ретард**). После приема пролонгированной формы концентрация препарата остается высокой в течение длительного времени и зависит от величины вводимой дозы. По противовоспалительной активности диклофенак значительно превосходит кислоту ацетилсалициловую, фенилбутазон и ибупрофен. При различных формах артритов и артрозов и при начальных стадиях воспаления применяют длительно.

Индометацин (метиндол ретард*, индоцид[®]) назначают до еды с обволакивающими средствами (при длительном применении можно принимать после еды) по 0,025 г 2 раза в день в вечерние и утренние часы ($T_{1/2} = 4,5$ ч). Пролонгированная форма индометацина метиндол ретард* вызывает головокружение и спутанность сознания, поэтому требует осторожности при назначении водителям транспорта и другим лицам, работа которых требует быстрой реакции.

Ибупрофен (бруфен СР*), *напроксен* (напросин[®]) обладают выраженным анальгетическим эффектом, который обусловлен хорошей нейротропностью, объяснимой липофильностью препаратов за счет метильных и оксиметильных групп.

Пироксикам по фармакологическим свойствам и механизму действия сходен с другими НПВС, обладает пролонгированным действием, $T_{1/2} = 36-45$ ч.

Селективные НПВС обладают выраженным противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами действия. Основным механизмом их действия - селективное ингибирование фермента ЦОГ-2 и подавление синтеза простагландинов, вовлеченных в воспаление, клеточную пролиферацию и деструкцию. Простагландины и родственные им биологически активные соединения (эйкозаноиды) образуются почти во всех тканях и органах и оказывают сильное воздействие на множество физиологических функций организма. Такие соединения являются медиаторами воспаления, влияют на гемодинамику почек, водно-солевой и жировой обмен, создают условия для предотвращения кровотечения в области повреждения, стимулируют движение лейкоцитов в область воспаления и фагоцитоз чужеродных соединений и др. Образование простагландинов катализируется ферментом ЦОГ, точнее, простагландин-синтетазой. Он регулирует превращение арахидоновой кислоты в эйкозаноиды. Различают две

изоформы фермента. С изоформой ЦОГ-2 связывают образование активных веществ, участвующих в воспалении и развитии болевых ощущений, а с ЦОГ-1 связывают образование веществ, регулирующих некоторые физиологические эффекты, например регуляцию почечного кровотока, ингибирование секреции желудочного сока и защиту клеток слизистой оболочки ЖКТ от повреждений. ЦОГ-2 играет роль структурного фермента только в некоторых органах (головном мозге, репродуктивной системе женщин, костях, почках), в остальных органах его практически не обнаруживают. В условиях воспаления происходит индукция его синтеза и ферментативной активности. С его помощью в очаге воспаления образуется избыточное количество медиаторов воспаления, гистамина, кининов, которые расширяют сосуды, увеличивают проницаемость сосудистой стенки, сенсибилизируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину. В терапевтических дозах селективные ингибиторы циклооксигеназы преимущественно ингибируют индуцируемую воспалением изоформу ЦОГ-2 и в меньшей степени оказывают влияние на другую изоформу ЦОГ-1. С ингибированием последней связывают побочные эффекты при приеме неселективных НПВС. Именно поэтому селективные НПВС в меньшей степени вызывают поражение ЖКТ (ульцерогенный эффект), задержку жидкости и негативное влияние на кровообращение.

Мелоксикам (мелокс*, мовалис*, мирлокс*) в очаге воспаления в значительно большей степени снижает синтез простагландинов, чем в желудке и почках. Угнетает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, понижает активность протеаз (коллагеназы, эластазы). Снижает образование гистамина и других медиаторов воспаления, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Показаниями к применению являются ревматоидный артрит, болевой синдром при радикулитах, остеоартрозах. Хорошая переносимость и отсутствие риска развития отрицательных осложнений позволяют принимать препарат длительно. Близкими по фармакологическому действию, применению и побочным эффектам являются другие селективные препараты нимесулид (нимулид*, найз*) и целекоксиб (целебрекс*).

Новое поколение НПВС - Декскетопрофен (Дексалгин*), проявляет противовоспалительные и высоковыраженные болеутоляющие свойства. Обладает двойным уникальным механизмом действия (центральным и периферическим): за счет ингибирования фермента ЦОГ и угнетения синтеза простагландинов в ЦНС тормозит проведение болевых импульсов, а также подавляет раздражение болевых рецепторов. Представляет активный правовращающий изомер кетопрофена (99,9%). Препарат оказывает быстрый эффект, максимальная концентрация наблюдается через 30 мин. Не предусмотрено длительное лечение препаратом, прием рассчитан на 3-5 сут. Основные показания к приему: болевой синдром легкой и средней интенсивности и хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Кислота ацетилсалициловая (*Acidum salicylicum*). Синоним: Аспирин*. Формы выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Список Б

Метамизол натрия (*Metamizolum natriicum*). Синоним: Анальгин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 1,0 г, суточная - 3,0 г; внутримышечно и в вену: разовая - 1 г, суточная - 2 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,5 г; 25 и 50% растворы в ампулах по 1 и 2 мл.

Парацетамол (*Paracetamolum*).

Синоним: Панадол*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 1,0 г, суточная - 4,0 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,2, 0,325, 0,5; таблетки жевательные по 0,08; сироп во флаконах 100 мл (0,12 г парацетамола в 5 мл); микстура во флаконах 60 мл (0,12 г в 5 мл); эликсир во флаконах 118 мл (0,16 г в 5 мл); раствор внутрь во флаконах 90 мл (0,15 г в 5 мл); свечи ректальные по 0,25 г.

Баралгин* (*Baralginum*).

Препараты аналогичного состава: Максиган*, Спазган*, Спазмалгон*.

Комбинированный препарат, содержащий в одной таблетке 0,5 г метамизол натрия, 0,005 г питофенона гидрохлорида (спазмолитика, подобен папаверину) и 0,0001 г фенпиверина бромиды (ганглиоблокатор); баралгин* выпускают также в ампулах по 5 мл, содержащих 2,5 г метамизола натрия и другие ингредиенты по 0,01 и 0,0001 г соответственно, свечи по 1,0, 0,01 и 0,0001 г соответственно.

Фенилбутазон (*Phenylbutazonum*). Синоним: Бутадион*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,2 г, суточная - 0,6 г.

Формы выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,03, 0,05, 0,15.

Индометацин (*Indomethacinum*). Синонимы: Индоцид[®], Метиндол ретард*.

Форма выпуска: таблетки, драже, капсулы по 0,025 г; таблетки ретард 0,075 г; таблетки 0,1; 10% мазь 40,0 в тубах. Ибупрофен (*Ibuprofen*). Синонимы: Бруфен СР*, Долгит*. Формы выпуска: драже по 0,2 г; крем 20%. Диклофенак (*Diclofenac*). Синонимы: Ортофен*, Вольтарен*.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 г; раствор 2,5% 3 мл; таблетки ретард по 0,1 г; 1% гель.

Напроксен (*Naproxenum*). Синоним: Напросин[®]. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г. Кислота мефенамовая[®] (*Acidum mephenamicum*). Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

ПСИХОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Раздел фармакологии, изучающий психотропные средства, получил название «Психофармакология». Как самостоятельное научное направление сформировалось в 1950-х годах. В качестве первых психотропных средств использовали аминазин* и резерпин. В 1957 г. были получены первые антидепрессанты, а затем транквилизаторы. В 1970-е годы была получена новая группа психотропных лекарственных средств - ноотропы.

Психотропными называют средства, которые регулируют психические функции человека и психопатологические синдромы, влияют на эмоциональное состояние и поведение.

Психотропные средства применяют при психозах (нейролептики и антидепрессанты), неврозах (транквилизаторы, седативные средства), нарушениях эмоциональной сферы (антидепрессанты, анксиолитики), нарушениях памяти и интеллекта (ноотропные средства). Транквилизаторы и седативные средства используют не только для лечения неврозов, но также при бессоннице, для предупреждения и купирования (снятия, прекращения) стрессовой ситуации. Психотропные средства широко применяют в комплексном лечении многих терапевтических, хирургических и других болезней. Например, транквилизатор диазепам и нейролептик галоперидол применяют при инфаркте миокарда, так как они снимают психомоторное возбуждение и способствуют устранению болевого синдрома.

Отличительной особенностью нормотимических средств (солей лития) является их способность устранять маниакальное возбуждение (интеллектуальное, речевое, психомоторное) и предупреждать приступы аффективных нарушений (бурные эмоциональные реакции с утратой контроля над собой) у больных маниакально-депрессивным психозом.

Для препаратов из группы антидепрессантов характерна способность устранять депрессии (психические расстройства, основным признаком которых является подавленное, угнетенное, тоскливое настроение). У отдельных препаратов данной группы антидепрессивное действие может сочетаться с успокаивающими или стимулирующими свойствами. Основным свойством психостимуляторов является возбуждающее влияние на психические и эмоциональные функции, что проявляется главным образом повышением умственной работоспособности и устранением отрицательных эмоций. Психостимуляторы применяют практически здоровые люди с явлениями умственного и физического утомления. Ноотропные средства отличаются способностью улучшать память и облегчать процессы обучения.

14.1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Антипсихотический эффект ЛС заключен в устранении грубых нарушений психики, в виде расстройства мышления, восприятия, ощущения и психомоторного возбуждения.

Успокаивающее действие проявляется уменьшением тревоги, беспокойства, снижением двигательной активности. Применяются ЛС главным образом для лечения психозов.

Характерными симптомами психозов являются галлюцинации (слуховые, зрительные, обонятельные и др.), бредовые идеи (бред преследования, мания величия, виновности и т.п.), помрачения сознания различной степени и длительности (от оглушенности до полной потери сознания), нарушение мышления (разорванность, непоследовательность мыслей, снижение памяти, неспособность логически мыслить и решать проблемы), бедность речи, явления слабоумия, навязчивости (в виде неотступных мыслей, страхов, надоедливых действий), снижение мотиваций. При многих психозах отмечают нарушения настроения (депрессия или, наоборот, беспечная веселость). К психозам относят шизофрению, маниакально-депрессивный психоз, старческие, алкогольные психозы и другие психические заболевания.

Антипсихотическими называют средства, устраняющие продуктивную и негативную симптоматику психозов, грубые нарушения в виде бреда, галлюцинаций, маний, страха и психомоторного возбуждения.

Различают антипсихотическое действие, которое сопровождается психоседативным и психоактивирующим (энергизирующим) эффектом (табл. 14.1). Выделяют типичные и атипичные антипсихотические средства. К типичным антипсихотическим средствам относят производные фенотиазина, бутирофенона и тиоксантена, блокирующие D₂-рецепторы и вызывающие наряду с антипсихотическим действием экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм). Атипичные ЛС разделяют в зависимости от механизма действия: преимущественно блокирующие D₄-рецепторы (клозапин); блокирующие D₂/D₃-рецепторы (амисульприд) и блокирующие преимущественно серотониновые рецепторы 5-HT_{2A} (рисперидон). Препараты не вызывают симптомы паркинсонизма.

Классификация нейролептиков по химической структуре:

- Производные фенотиазина:
 - с аминоалкильным радикалом - хлорпромазин (аминазин*), левомепромазин (тизерцин*);
 - с пиперазиновым радикалом - перфеназин (этаперазин*), трифлуоперазин (трифтазин*), флуфеназин-деканоат (моди-тен-депо*);
 - с пиперидиновым радикалом - тиоридазин (сонапакс*).
- Производные бутирофенона - галоперидол, дроперидол.
- Производные тиоксантена - хлорпротиксен (труксал*).
- Производные дибензодиазепина - клозапин (азалептин*, лепонекс*).
- Производные бензамида - сульпирид (эглонил*), амисуль-прид (солиан*).
- Производные бензизоксазола - рисперидон (рисполепт*).

14.1.1. Производные фенотиазина

Хлорпромазин (аминазин*) в качестве нейролептического средства применяют с 1952 г. Аминазин* вызывает психическое и моторное (двигательное) торможение, угнетение эмоциональных

Таблица 14.1. Классификация психотропных лекарственных средств

Группа	Основное фармакологическое действие	Сопряженные эффекты действия		
		седативное	сбалансированное	психоактивирующее
Антипсихотические средства (нейролептики)	Антипсихотическое	Хлорпромазин (Аминазин*) Левомепромазин (Тизерцин*) Клозапин (Азалептин*) Хлорпротиксен Галоперидол	Пипотиазин ^с (Пипортил ^с) Трифлуоперазин (Трифтазин*) Тиоридазин (Сонапакс*) Кветиапин (Сероквель*) Рисперидон (Рисполепт*)	Фторфеназин ^р (Модетен ^р) Пимозид ^с (Орап ^с) Сульпирид (Эглек*)

		Дроперидол		
Анксиолити-ческие средства (транквилизаторы)	Анксиолити-ческое	Хлордиазепоксид (Элениум*) Диазепам (Седуксен*, Реланиум*) Феназепам* Мепробамат ^с	Медазепам (Рудотель*, Нобриум ^с) Мебикар*	Тофизопам (Грандаксин*) Триоксазин ^с (Триметозин ^р) Афобазол* Буспирон (Спитомин*)
Седативные средства (успокаивающие)	Седативное	Натрия бромид Калия бромид*	Препараты валерианы Препараты пустырника Корвалол* Валокордин ^р Бромкамфора	
Группа	Основное фармакологическое действие	Сопряженные эффекты действия		
		седативное	сбалансированное	психоактивирующее
Антидепрессанты	Антидепрессивное	Амитриптилин (Триптизол ^с) Мапротилин (Людиомил*)	Кломипрамин Пирлиндол (Пиразидол*)	Ниаламид Имипрамин (Имизин*) Флуоксетин (Прозак*) Сертралин (Золофт*)
Психомоторные стимуляторы	Психостимулирующее		Мезокарб (Сиднокарб*) Бемитил*	Кофеин Амфетамин (Фенамин*)
Ноотропные средства	Ноотропное	Фенибут* Пикамилон* Пантогам*	Пиридитол*	Пирацетам (Ноотропил*) Аминалон* (Гаммалон ^с)
Нормотими-ческие средства (антиманиакальные)	Антиманиакальное	Лития оксибутират Лития карбонат		

реакций и вызывает развитие равнодушия к окружающей обстановке. Антипсихотическое действие развивается уже после однократного введения препарата и реализуется путем блокирования дофаминовых рецепторов (D₂) структур головного мозга. Препарат устраняет психомоторное возбуждение, маниакальное возбуждение, агрессивность, подавляет бред, галлюцинации и психические расстройства. Седативное действие связано с влиянием на восходящую часть ретикулярной формации; проявляется общим успокоением, устранением аффективных расстройств, снижением беспокойства и двигательной активности. Характерным и очень ценным свойством аминазина* является его противорвотное действие. Под влиянием аминазина* понижается температура тела человека и животных, независимо от исходной. С помощью усиленного внешнего охлаждения можно снизить температуру тела животного или человека, которому введен аминазин*, и длительно поддерживать полученное состояние гипотермии. В таких случаях обмен веществ в тканях бывает резко снижен. Аминазин* снижает артериальное давление. При парентеральном введении, особенно внутривенном, больной должен лежать до и после введения препарата во избежание резкого падения артериального давления и развития ортостатического коллапса (резкое падение артериального давления при переходе из горизонтального положения в вертикальное). Понижение артериального давления связано с адреноблокирующим действием, т.е. аминазин* способен ослабить действие адреналина и норадреналина; также обладает некоторой антигистаминной активностью. Миорелаксирующий эффект обусловлен угнетением супраспинальной регуляции мышечного тонуса.

Препарат широко используют при лечении ряда психических заболеваний, сопровождающихся возбуждением, галлюцинациями, страхом, агрессивностью, в частности при шизофрении, маниакальной форме циркулярного психоза, предстарческого (пресе-нильного) психоза, белой горячки (алкогольный психоз), а также при тошноте и рвоте различного происхождения (неукротимой рвоте беременных и морской болезни).

Аминазин*, как все нейролептики, потенцирует эффекты лекарственных средств, угнетающих ЦНС: средств для наркоза, снотворных, наркотических, седативных, анальгетиков, алкоголя. В хирургической практике аминазин* применяют для потенцированного наркоза в составе литических смесей, содержащих антигистаминные и обезболивающие, а иногда и атропиноподобные средства. Использование таких смесей дает возможность получить глубокий наркоз с применением значительно меньших количеств наркотиков и предупредить целый ряд осложнений во время и после операции. Профилактическое применение аминазина* снимает у больных страх перед операцией. При длительном применении препарата к нему развивается привыкание. Препарат оказывает выраженное каталептогенное действие, которое проявляется в оцепенении, застывании всего тела или конечностей в одном положении и потере способности к произвольным движениям.

Аминазин* оказывает местное раздражающее действие, поэтому при приеме внутрь может вызвать диспепсические явления, а при в/м введении - боли и повреждения (некрозы и абсцессы) тканей. В связи с этим аминазин* принимают внутрь в драже после еды, продолжительность действия 6 ч. Для в/м введения разовую дозу разводят в 5 мл 0,5% раствора прокаина, чтобы ослабить раздражающее действие. Для в/в введения препарат разводят 40% раствором декстрозы до получения 0,25% раствора аминазина*. Ректально препарат вводят в свечах. Иногда отмечают развитие психической заторможенности. Явление паркинсонизма (маскообразное лицо, скованность движений, дрожание конечностей) возникает с постепенным нарастанием. При длительном применении типичных нейролептиков возникают непроизвольные чрезмерные двигательные расстройства (сокращения мышц лица, губ, шеи) - поздняя дискинезия. Описаны поражения печени, сопровождающиеся желтухой. При длительном контакте с аминазином*, без соблюдения правил предосторожности, у персонала может возникнуть раздражение кожи и слизистых оболочек. Именно поэтому медицинский или технический персонал должен соблюдать правила безопасности, при работе обязательно использовать респиратор, перчатки.

Левомепромазин (тизерцин*) по фармакологическим свойствам и механизму действия близок к хлорпромазину, но по способности потенцировать действие наркотических и анальгезирующих веществ и гипотермическому эффекту превосходит хлорпромазин. Препарат обладает выраженной адреноблокирующей и антигиста-минной активностью, но уступает хлорпромазину по холиноблоки-рующему и противорвотному действию. Левомепромазин вызывает значительно более сильное блокирующее действие в отношении норадренергических рецепторов по сравнению с блокадой дофаминергических. Высокая антипсихотическая активность и быстрота наступления седативного эффекта позволяют применять препарат при острых психозах. В отличие от хлорпромазина, обладает некоторой антидепрессивной активностью.

Трифлуоперазин (трифтазин*, стелазин[®]) - одно из наиболее активных антипсихотических средств с умеренным психоэнергизирующим компонентом. В отличие от хлорпромазина, он оказывает слабый адренолитический эффект и меньше потенцирует действие снотворных средств, не обладает противосудорожной, антигистаминной и спазмолитической активностью. Препарат оказывает более выраженное действие на продуктивную психотическую симптоматику (галлюцинации, бред), по сравнению с хлор-промазином. Противорвотное действие значительно

выражено и превосходит действие хлорпромазина в 20 раз, этаперазина в 10 раз, подавляет рвоту при лучевой болезни. Психостимулирующий компонент препарата проявляется при отсутствии скованности, общей слабости и оглушенности.

Флуфеназин (модитен депо*) вызывает сильный антипсихотический эффект с активирующим действием. Повышает активность больных, восстанавливает мотивации, интерес к жизни и деятельности, ослабляет негативную симптоматику. Пролонгированный препарат с лечебным эффектом от 7 до 14 дней и более. Его не рекомендуют принимать в пожилом возрасте. К пролонгированным антипсихотикам относят масляные растворы галоперидола, зуклопентиксола (клопиксол депо*) и флупентиксола (флюансол*). Препараты длительного действия используют для поддержания оптимального функционального уровня больного, после купирования острой психотической симптоматики и для стабилизации психического состояния, после стационарного лечения. Вводят 1 раз в неделю или 1 раз в месяц.

Тиоридазин (сонапакс*, тисон*) конкурентно блокирует постси-наптические дофаминергические D₂-рецепторы в мезолимбических структурах головного мозга. Препарат не вызывает сонливости, подавленности и заторможенности. Оказывает антидепрессивное действие при эндогенных депрессиях, поэтому показан для пациентов пожилого возраста. Обладает выраженной холинолитической активностью. Экстрапирамидные нарушения вызывает в меньшей степени и реже.

14.1.2. Производные бутирофенона

Галоперидол по антипсихотической активности значительно превосходит аминазин*. Он более эффективен и менее токсичен, чем все другие нейролептики. Потенцирует действие снотворных средств для наркоза и обезболивающих. Быстро прекращает (купирует) острый бред. Отрицательным свойством является способность повышать тонус скелетных мышц и нарушать координацию движений (явление паркинсонизма).

Дроперидол оказывает быстрое, сильное, но кратковременное антипсихотическое действие. Используют для купирования острых психозов. В анестезиологии применяют совместно с анальгетиком фентанилом для проведения нейролептаналгезии, достигая потери болевой чувствительности на фоне измененного, но сохраненного сознания.

14.1.3. Производное тioxантена

Хлорпротиксен (труксал*) по нейролептическому действию менее активен, чем фенотиазиновые препараты, но обладает также умеренным антидепрессивным действием и выраженной противорвотной активностью.

14.1.4. Производное дифенилбутилпиперидина

Пимозид[®] (орап[®]) оказывает относительно продолжительный эффект при приеме внутрь. Действие наступает быстро, длится 8 ч. Применяют для поддерживающей терапии больных, принимавших ранее нейролептические препараты, не оказывает психоседативного действия.

14.1.5. Атипичные антипсихотические средства

Клозапин (азалептин*, лепонекс*) - производное дибензодиазепина, мощное антипсихотическое средство с седативным эффектом, без экстрапирамидных нарушений. В отличие от других нейролептиков, тормозит высвобождение дофамина пресинаптическими нервными окончаниями и блокирует дофаминовые рецепторы типа D₄. Клозапин оказывает выраженное центральное и периферическое холиноблокирующее и α-адреноблокирующее действие и влияет на серотонинергические структуры мозга. Не вызывает сильного общего угнетения, как хлорпромазин и другие

алифатические фенотиазины, но вызывает мышечно-расслабляющее действие. Потенцирует действие снотворных средств и анальгетиков.

Рисперидон (рисполепт*) - производное бензизоксазола, преимущественно блокирует центральные 5-HT_{2A}-рецепторы, обладая к ним высоким аффинитетом. Влияет на дофаминовые D₂-рецепторы мезолимбической и мезокортикальной системы, оказывает α-адре-нолитическое действие и антигистаминное, блокируя H₁-рецепторы. В отличие от классических антипсихотиков, в меньшей степени индуцирует каталепсию и меньше подавляет моторную активность. Не обладает холиноблолирующей активностью и не взаимодействует с холинергическими рецепторами. Может вызывать экстрапирамидные расстройства, так как в высоких дозах проявляет себя как типичный антипсихотик. Эффект препарата и его активного метаболита удерживается 24 ч. К побочным проявлениям относят головокружение, сонливость, утомляемость, запор, усиление аппетита, нарушения менструального цикла, нарушение эрекции, недержание мочи, аллергические реакции.

Амисульприд (солиан*) - производное бензамида, избирательно блокирует в лимбической системе D₂- и D₃-рецепторы. Ослабляет выраженность продуктивной симптоматики и заторможенность. Препарат блокирует пресинаптические рецепторы, увеличивая выделение дофамина в префронтальной области и гиперактивность

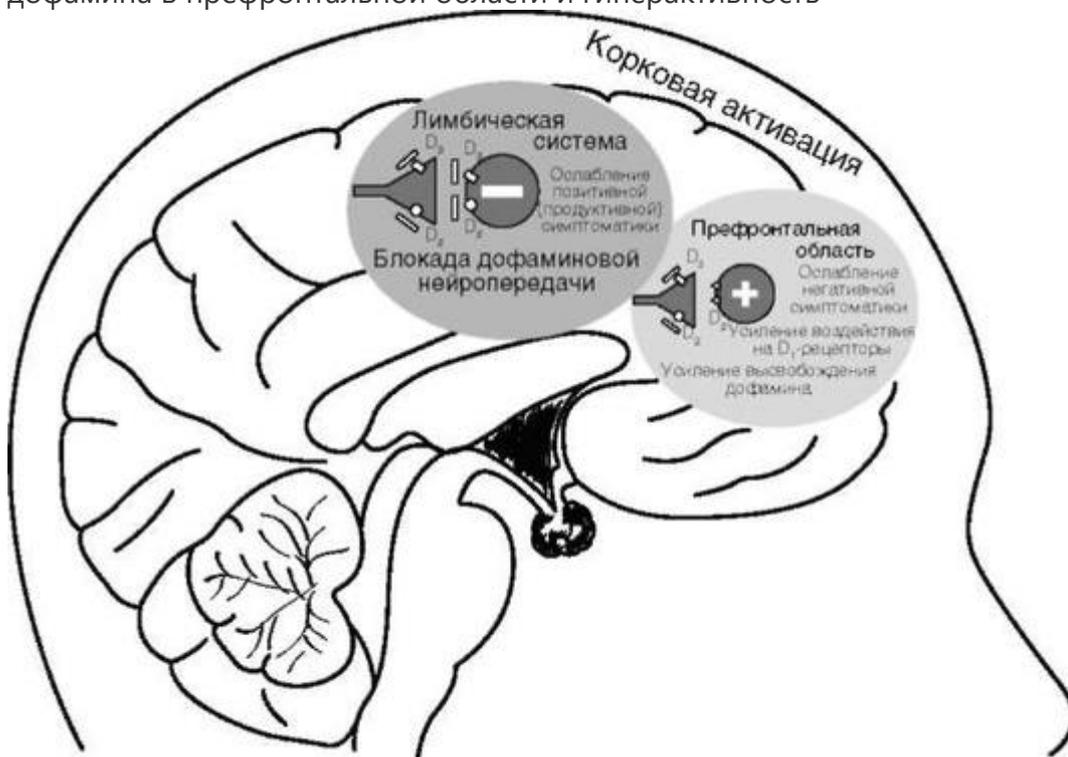


Рис. 14.1. Механизм действия амисульприда

D₁-рецепторов в коре лобных долей, что приводит к развитию негативных симптомов (рис. 14.1).

Применяют для купирования острых психозов с негативной симптоматикой (тупость, отсутствие эмоций, уход от общения), при хронических шизофренических нарушениях с позитивной симптоматикой. Препарат не оказывает влияния на другие рецепторы (α-, 5-HT₂, H₁-, M-рецепторы). Минимальная вероятность развития побочных эффектов, низкий риск развития паркинсонизма, минимальное влияние на увеличение массы тела. T_{1/2} 12 ч.

Препараты

Список Б

Хлорпромазин (*Chlorpromazinum*). Синоним: Аминазин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,15 г, суточная - 1 г; внутривенно: разовая - 0,1 г, суточная - 0,25 г.

Формы выпуска: таблетки (драже) по 0,025, 0,05 и 0,1 г; ампулы по 1, 2 и 5 мл 2,5% раствора по 5 мл 0,5% раствора.

Левомепромазин (*Levomepromazinum*).

Синонимы: Тизерцин*.

Форма выпуска: драже по 0,025 г; 2,5% раствор в ампулах по 1 мл.

Трифлуоперазин (*Trifluoperazinum*). Синонимы: Стелазин[®], Трифтазин*.

Формы выпуска: таблетки трифлуоперазина дигидрохлорида, покрытые оболочкой, по 0,001, 0,005, 0,01 г; 0,2% раствор в ампулах по 1 мл.

Галоперидол (*Haloperidolum*).

Формы выпуска: таблетки по 0,0015 и 0,005 г; 0,2% раствор во флаконах для приема внутрь по 10 мл (10 капель содержат 1 мг гало-перидола) и ампулы по 1 мл 0,5% раствора.

Дроперидол (*Droperidolum*).

Форма выпуска: ампулы по 10 мл 0,25% раствора (2,5 мг в 1 мл).

Хлорпрохлорксен (*Chlorprothixene*). Синоним: Труксал*.

Формы выпуска: драже 0,015, 0,05; ампулы по 1 мл 2,5% раствора. Форма выпуска: таблетки по 0,001 и 0,004 г. Клозапин (*Clozapinum*). Синонимы: Азалептин*, Лепонекс*.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 и 0,1 г; 2,5% раствор в ампулах по 2 мл.

14.2. АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

Анксиолитическими называют средства, устраняющие беспокойство, снимающие страх, тревогу, уменьшающие внутреннее напряжение (от лат. *anxius* - тревожный, полный боязни). Их также называют транквилизаторами (от лат. *tranquillare* - успокаивать), иногда - атарактиками (от греч. *ataraxia* - невозмутимость, спокойствие духа) или антифобическими (от греч. *phobos* - страх) средствами.

В отличие от нейролептиков, транквилизаторы не оказывают антипсихотическое действие, т.е. не устраняют бред и галлюцинации, и неэффективны при психических болезнях. Их применяют, главным образом, при неврозах, неврастениях, поэтому их называют также антиневротическими. Неврозы - группа заболеваний, характеризующихся нарушением общего самочувствия, эмоциональной неустойчивостью, при достаточно сохраненной оценке окружающего и осознании фактора своего болезненного состояния. Неврозы возникают под влиянием психических травм, обусловленных острым эмоциональным стрессом или длительными неприятными переживаниями. Неврастения сопровождается повышенной утомляемостью, снижением умственной и физической работоспособности, эмоциональной неустойчивостью и легкими переходами настроения. У больных неврастениями возбуждение и раздражение возникают по незначительному поводу. В отличие от седативных средств, для транквилизаторов характерна специфическая способность уменьшать или полностью снимать эмоционально-отрицательные реакции (чувство страха, тревоги, напряжение и т.д.), что связывают с их влиянием на лимбическую систему мозга.

Благодаря снижению эмоциональной напряженности у больных наступает успокоение, снижается острота реакции на окружающие раздражители, появляется своеобразно «спокойное» отношение к переживаниям, носившим ранее «стрессовый» характер. При лечении транквилизаторами достаточно быстро уменьшаются различные отрицательные эмоциональные расстройства, в первую очередь тревога и страх.

Анксиолитики не обладают выраженным снотворным действием, но под их влиянием исчезают расстройства засыпания. В таких случаях в силу общего успокоения быстрее наступает ночной сон. Производные бензодиазепаина обладают свойством расслаблять скелетные мышцы (миорелаксация), что объясняется их дейс-

твием на спинной мозг. Мышечная слабость возникает обычно либо в первые дни лечения, либо при назначении больших доз. Транквилизаторы с угнетающим типом действия (хлордиазепоксид, диазепам, мепробамат) не следует назначать водителям транспортных средств и лицам, производственная деятельность которых связана с необходимостью быстрой ориентации и двигательной реакции (монтажникам-высотникам, авиадиспетчерам и др.).

К транквилизаторам относят синтетические препараты, главным образом производные бензодиазепаина, пропандиола и дифенилметана.

14.2.1. Производные бензодиазепаина

К группе относят хлордиазепоксид, диазепам, феназепам*, медазепам, тофизопам, которые обладают основными эффектами: анксиолитическим, седативным, противосудорожным, миорелаксирующим (понижают тонус скелетных мышц) и амнестическим (амнезия - нарушение памяти в виде утраты способности сохранять и воспроизводить информацию).

Диазепам (Седуксен*, Реланиум*, Сибазон*) оказывает анксиолитическое (транквилизирующее) действие, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами головного мозга, которые тесно связаны с ГАМК-рецепторами, приводя к активации ГАМК, медиатора торможения в ЦНС, в том числе и в головном мозге. Препарат снимает эмоциональное напряжение, уменьшает чувство страха, беспокойства, уменьшает напряжение скелетных мышц, устраняет судороги. Он повышает порог болевой чувствительности, расширяет коронарные сосуды, обладает антигипоксическим эффектом. Диазепам усиливает действие снотворных, наркотических и болеутоляющих средств, алкоголя. Его применяют при лечении различных нервно-психических заболеваний, судорожных состояний. Диазепам (седуксен) с успехом применяют в качестве противосудорожного средства при эпилепсии. Его также используют в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечных аритмий, для подготовки больных к оперативным вмешательствам.

Хлордиазепоксид (Элениум*, Хлозепид*) действует преимущественно на эмоциональную сферу, снимает общее психическое напряжение. Препарат обладает анксиолитическим (ослабляет состояние беспокойства, тревоги, неуверенности), антифобическим (снимает навязчивый страх) и успокаивающим эффектом. По силе анксиолитического эффекта уступает диазепаму, но превосходит его по продолжительности; $T_{1/2} = 8-10$ ч. Обладает также выраженным противосудорожным и легким снотворным эффектом, повышает аппетит. Отличается значительной шириной терапевтического действия, поэтому относительно безопасен.

*Феназепам** является отечественным высокоэффективным транквилизатором. Превосходит диазепам и другие транквилизаторы по специфическому (анксиолитическому) эффекту в 4-5 раз. Оказывает также противосудорожное, миорелаксирующее и снотворное действие. Его применяют при лечении невротических и психопатических состояний, для купирования

алкогольной горячки, как снотворное и противосудорожное средство, в том числе и при эпилепсии.

Медазепам (Мезапам*, Рудотель*, Нобриум[®]) относят к дневным транквилизаторам, производным бензодиазепаина. Обладая выраженным анксиолитическим эффектом, в меньшей степени оказывает миорелаксирующее, противосудорожное действие. Мало влияет на угнетение работоспособности, не нарушает координации движений. Снотворного действия не оказывает. Однако лицам, работа которых требует быстрой физической и психической реакции, необходимо принимать все бензодиазепины с осторожностью. При бронхолегочных заболеваниях усиливает альвеолярную гиповентиляцию. Препарат назначают для лечения неврозов, психопатий и других нервно-психических расстройств, сопровождающихся повышенной возбудимостью, раздражительностью, напряжением, тревогой, страхом. Применяют при абстинентном синдроме.

Тофизопам (Грандаксин*) оказывает анксиолитическое действие с активирующим (энергезирующим) эффектом. Усиливая ГАМК-ергические процессы в ЦНС, препарат не обладает выраженным седативным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектом. Показания к применению те же, что и у всех бензодиазепинов.

Отрицательное действие производных бензодиазепаина выражено слабо, проявляется в расстройстве походки, диспепсических явлениях, сонливости, сухости во рту. В больших дозах препараты обладают способностью снижать тонус скелетных мышц и нарушать координацию движений, что связано, по-видимому, с действием их на элементы локомоторного аппарата спинного мозга и других отделов ЦНС. В таком случае внутривенно вводят антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. При их длительном применении производных бензодиазепаина в больших дозах может развиваться лекарственная зависимость. Препараты обладают тератогенным эффектом.

14.2.2. Другие анксиолитики

Буспирон - производное пиродекандиона, является частичным агонистом серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов и проявляет свойства агониста-антагониста D₂-рецепторов. Препарат не оказывает влияния на ГАМК-ергическую систему, не проявляет седативного, миорелаксирующего и противосудорожного эффекта и не вызывает лекарственную зависимость. Его применяют при неврозах и других заболеваниях, сопровождающихся повышенной тревогой.

Афобазол - производное бензимидазола, является селективным анксиолитиком с активирующим действием. Он препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-рецепторе, не проявляет седативного, миорелаксирующего эффекта и не формирует лекарственной зависимости. При применении препарата устраняются чувство тревоги, напряжение, беспокойство, страх. Его применяют при тревожных состояниях, неврастениях, истериях и неврозах, расстройствах адаптации и в комплексной терапии различных заболеваний с проявлениями тревоги. Препарат нельзя принимать до 18 лет, беременным и в период лактации.

Препараты

Список Б

Хлордiazепоксид (*Chlordiazepoxidum*). Синонимы: Элениум*, Хлозепид*. Форма выпуска: драже по 0,005 г. Диазепам (*Diazepam*).

Синонимы: Седуксен*, Реланиум*, Сибазон*. Формы выпуска: таблетки по 5 мг (для взрослых); по 1 и 2 мг (для детей); 0,5% раствор в ампулах по 2 мл. Феназепам* (*Phenazepamum*). Форма выпуска: таблетки по 0,5, 1 и 2,5 мг. Медазепам (*Medozepam*).

Синонимы: Мезапам*, Рудотель*, Нобриум[®]. Форма выпуска: таблетки по 0,01 г.

Тофизопам (*Tofisopam*).

Синоним: Грандаксин*.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

14.3. СЕДАТИВНЫЕ (УСПОКАИВАЮЩИЕ) СРЕДСТВА

Седативными (успокаивающими) называют средства, которые ослабляют процессы возбуждения и активируют процессы торможения в ЦНС. По успокаивающему эффекту они уступают транквилизаторам. Кроме того, они не вызывают расслабления скелетной мускулатуры, не обладают снотворным и противосудорожным действием (не снимают чувство страха и тревоги), не вызывают возникновения лекарственной зависимости.

Высшей нервной деятельностью И.П. Павлов называл деятельность коры большого мозга с ближайшей подкоркой, благодаря которой организм вступает в сложные взаимоотношения с внешним миром. Высшая нервная деятельность обеспечивает индивидуальное приспособление организма к изменяющимся условиям среды, т.е. поведение во внешнем мире. Все формы проявления высшей нервной деятельности человека реализуются в результате взаимодействия в коре головного мозга двух основных процессов - торможения и возбуждения. Усиление возбудимости в ЦНС и ослабление тормозных процессов внешне приводят к раздражительности - выраженному возбуждению, соединенному с досадой и озлобленностью. Наоборот, ослабление возбуждения и усиление торможения приводят в итоге к успокоению. Психогенно обусловленные неврозы (истерия, неврастения, невроз навязчивых состояний), сопровождающиеся раздражительностью, плохим настроением, бессонницей, могут развиваться вследствие ненормально повышенной возбудимости клеток головного мозга или в результате ослабления тормозных процессов в них.

Для лечения неврозов и повышенной раздражительности используют седативные лекарственные средства, обладающие умеренным успокаивающим действием. В терапевтических дозах они не вызывают сна, но, усиливая процессы торможения и устраняя признаки возбуждения, могут уменьшать раздражительность, беспокойство, нормализовать сон. К седативным средствам относят соли брома (калия и натрия бромид) и препараты из растений:

настойку валерианы*, настойку пустырника*, пиона уклоняющегося* и экстракт пассифлоры жидкий. Часто применяют комбинированные препараты корвалол* и валокордин* и др.

Бромиды применяют в медицине с 1826 г. в качестве успокаивающих средств. Неорганические соли, при распаде которых освобождаются ионы брома, также действуют седативно. Ионы брома угнетают как моторные, так и сенсорные (чувствительные) области коры большого мозга.

Работами учеников И.П. Павлова (П.И. Никифоровский, М.К. Петрова, Л.Н. Федоров, Ф.П. Майоров и др.) было установлено, что соли бромисто-водородной кислоты усиливают и концентрируют процессы торможения в коре большого мозга. Действие бромидов ярко выражено при ненормально повышенной возбудимости клеток головного мозга.

Бромистые соли оказывают местное раздражающее действие на слизистые оболочки, в связи с чем их предпочитают употреблять в растворах.

Бромистые соли медленно выводятся из организма почками. После однократного введения 2 г натрия бромида его выделение из организма продолжается около двух месяцев. Скорость

выделения бромидов, помимо прочих условий, зависит от функционального состояния почек: при нарушении состояния почек выделение замедлено.

Бромиды применяют в качестве средств, успокаивающих нервную систему, при состояниях, характеризующихся ослаблением тормозных процессов в коре большого мозга (неврастении, нервной бессонницы, истерии, эпилепсии и др.). Назначают калия бромид* внутрь в тех же дозах и лекарственных формах, что и натрия бромид. Терапевтические дозы бромидов колеблются в зависимости от типа нервной деятельности системы человека и характера заболевания (от десятых долей грамма до 8-10 г/сут).

При длительном применении бромидов может возникнуть хроническое отравление (бромизм), для чего характерны депрессия (угнетение), апатия, малоподвижность, ослабление памяти. Явления бромизма могут выражаться, кроме того, в появлении катарального состояния слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, угрей на коже и диспепсических явлений. При наличии признаков бромизма прекращают применение бромидов и назначают прием с пищей больших количеств хлорида натрия (до 20 г/сут) и обильное питье.

Корневища с корнями валерианы лекарственной издавна употребляют в качестве успокаивающего средства. Это свойство валерианы особенно хорошо выражено при состояниях возбуждения. Препараты валерианы в больших дозах понижают рефлекторную возбудимость нервной системы. Исследования, проведенные в последнее время, показали, что препараты вызывают усиление процессов коркового торможения. Кроме успокаивающего действия, валериана обладает и спазмолитическими свойствами.

Действующими веществами валерианы считают борнеол, валериановую кислоту и сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты (борнилизовалерианат). Существуют сведения, что одним из активных веществ валерианы является α -метил-пиррил-кетон.

Препараты валерианы применяют при возбуждении, истерии, неврастении, а также при спазмах мышц кишечника и болевых ощущениях со стороны сердца и органов брюшной полости. Пустырник по действию сходен с валерианой.

Траву пустырника применяют в виде настойки на 70% спирте. Назначают в качестве успокаивающего средства при повышенном нервном возбуждении, сердечно-сосудистых неврозах, гипертонической болезни в ранней стадии.

Корвалол* (валокордин*, милокордин®) - комбинированный препарат, содержащий в качестве основных действующих ингредиентов фенобарбитал, этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты и мятное масло. Корвалол оказывает умеренное седативное, сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

Среди комбинированных препаратов сходным действием обладают валокормид*, валосердин*, ново-пассит*.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Натрия бромид (*Natrii bromidum*).

Дозы для взрослых внутрь - от 0,1 до 1 г по 3 раза в сутки. Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,15 и 0,5 г. Калия бромид* (*Kalii bromidum*).

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,5 г; 1-3% раствор с фруктовым сиропом (для детей).

Корневища с корнями валерианы лекарственной (*Rhizoma cum radicibus Valerianae*).

Формы выпуска: порошок по 1,5 г (фильтр-пакеты), брикеты по 7,5 г.

Настой валерианы[®] (*Infusum Valerianae*). Формы выпуска: флаконы по 200 мл. Настойка валерианы* (*Tinctura Valerianae*). Настойка (1:5) на 70% спирте. Формы выпуска: флаконы по 30 мл.

Экстракт валерианы густой* (*Extractum Valerianae spissum*). Формы выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,02 г. Трава пустырника (*Herba Leonuri*).

Формы выпуска: брикеты по 8 г; настой во флаконах по 200 мл. Экстракт пустырника жидкий* (*Extractum Leonuri fluidum*). Формы выпуска: флаконы по 25 мл. Настойка пустырника* (*Tinctura Leonuri*) Настойка (1:5) на 70% спирте.

Формы выпуска: флаконы по 25, 40, 50 мл, флаконы-капельницы по 25 мл.

Список Б

Корвалол* (*Corvalolum*).

По составу и действию Корвалол* аналогичен Валокордину*, выпускаемому в Германии, или Милкордину[®], выпускаемому в Польше.

Форма выпуска: флаконы-капельницы по 15 и 25 мл.

14.4. НОРМОТИМИЧЕСКИЕ (АНТИМАНИАКАЛЬНЫЕ) СРЕДСТВА

Нормотимическими называют средства, которые применяют для предупреждения развития маниакальной и депрессивной симптоматики при психозах.

Одной из фаз маниакально-депрессивного психоза являются маниакальные состояния, главными проявлениями которого служат чередующиеся депрессивные и маниакальные состояния. При депрессивном состоянии настроение подавленное, движение всех психических и моторных (двигательных) процессов замедленное. При маниакальном состоянии настроение приподнятое, течение психических процессов ускоренное, с повышенным стремлением к деятельности. Такие проявления могут быть от умеренных до крайне выраженных, когда необходима срочная лекарственная терапия. Для лечения маниакальных состояний применяют ней-

ролептики, транквилизаторы, а с 1959 г. в основном используются соли лития, которые действуют более специфично. Механизм действия солей лития в достаточной степени не изучен, хотя известно, что ионы лития проникают в нейроны, накапливаются и блокируют трансмембранный транспорт ионов, нарушая процессы деполяризации мембран нейронов, и уменьшается содержание норадреналина в ЦНС, концентрация которого при маниакальных состояниях резко повышена.

В отличие от нейролептиков, соли лития не вызывают у больных заторможенности и не влияют на мышечный тонус. Из солей лития чаще всего используют лития карбонат и лития оксидутират. При лечении солями лития необходимо контролировать содержание лития в крови.

При передозировке солей лития возникают рвота, понос, сонливость. Ускорению выведения солей лития из организма способствует повышение содержания в диете хлорида натрия. При рациональной дозировке возможно долготелее непрерывное применение препаратов лития.

Препараты

Лития карбонат (*Lithii carbonas*).

Форма выпуска: таблетки по 0,3 г, покрытые оболочкой. **Список Б**

Лития оксибутират (*Lithii oxybutyras*).

Формы выпуска: таблетки по 0,5 г; 20% раствор в ампулах по 2 мл для внутримышечного введения.

14.5. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты - психотропные средства, уменьшающие или устраняющие состояние депрессии.

Депрессия (от лат. *depressio* - подавленность, угнетение) - психическое расстройство, основным признаком которого является подавленное, угнетенное, тоскливое настроение, сочетающееся с нарушением двигательной активности и мышления. Депрессия - одно из наиболее распространенных патологических расстройств, встречающихся при многих психических заболеваниях (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз). При депрессии возможна склонность к суициду (самоубийству).

Классификация антидепрессантов по механизму действия

• Ингибиторы моноаминоксидазы:

- необратимого типа действия - ниаламид;

- обратимого типа действия - пирлиндол, моклобемид.

• Ингибиторы нейронального захвата:

- неизбирательные - амитриптилин, имипрамин, кломипра-мин;

- избирательные - флуоксетин, сертралин, мапротилин. При депрессиях с преобладанием двигательной и психической

заторможенности без выраженного чувства тоски показаны препараты со стимулирующим эффектом (ингибиторы моноаминоксидазы), при депрессиях с преобладанием чувства тоски, тревоги и раздражительности - антидепрессанты с седативным эффектом (неизбирательные ингибиторы нейронального захвата) (см. табл. 14.1).

Антидепрессанты нашли применение в психиатрической практике для лечения маниакально-депрессивных состояний, в комплексной терапии старческих деменций (слабоумие), лечения хронического алкоголизма и др.

14.5.1.1. Ингибиторы моноаминоксидазы

Препараты тормозят активность фермента MAO, который разрушает биогенные амины (норадреналин, адреналин, серотонин, дофамин). При этом происходит накопление биогенных аминов, преимущественно норадреналина и серотонина, обладающих способностью снимать депрессивное состояние.

Препараты, обратимо ингибирующие MAO, действуют более кратковременно, чем необратимые ингибиторы MAO. Необратимые ингибиторы MAO неизбирательно ингибируют оба типа фермента: MAO-A (действует преимущественно на норадреналин и серотонин) и MAO-B (действует преимущественно на дофамин). Антидепрессивный эффект развивается медленно, в течение 10 сут, сохраняется после отмены в течение 2 нед, пока не синтезируются новые порции фермента и не восстановится ферментативная активность.

Ниаламид в основном применяют при атипичных депрессиях. Антидепрессивное действие ниаламида проявляется с психостимулирующим эффектом. Психостимулирующий эффект при

приеме препарата наблюдают и у больных, и у здоровых людей. При применении ниаламида нарушаются функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы, поэтому он имеет ограниченное применение.

Только ниаламиду присущ тираминовый («сырный») синдром, для которого характерно развитие гипертензивных кризов при одновременном приеме с антидепрессантами продуктов, содержащих симпатомиметик тирамин (сыры, брынза, копчености, пиво, бананы и другие продукты). Ингибиторы моноаминокси-дазы предотвращают инактивацию тирамина, который на фоне действия таких препаратов вызывает резкое освобождение из тканевых депо норадреналина и адреналина. Появляются также сильная головная боль, гипертермия, повышение АД и тахикардия, у больных развивается чувство страха.

В отличие от ниаламида, моклобемид и пирлиндол обратимо ингибируют преимущественно MAO-A и сочетают тимолептический эффект с регулирующим влиянием на ЦНС. Улучшаются настроение, психомоторная активность, снимается заторможенность, концентрируется внимание и улучшаются познавательные функции.

Побочные эффекты у обратимых ингибиторов MAO-A: расстройство сна, рефлекторная возбудимость, раздражительность, головокружение, больные жалуются на сухость во рту и тремор рук.

Антидепрессанты - неизбирательные ингибиторы нейронального захвата; по химической структуре в основном являются три-циклическими соединениями, поэтому другим названием группы является «трициклические антидепрессанты». К ним относят амитриптилин, имипрамин (имизин*, мелипрамин*), кломипрамин (анафранил*), мапротилин (людиомил*).

В результате ингибирования обратного захвата нейромедиаторов увеличивается концентрация норадреналина и серотонина в синапсах и ЦНС, изменяются чувствительность и реактивность постсинаптических рецепторов к ним. Амитриптилин и кломипрамин обладают более сильным действием в отношении ингибирования серотонина, по сравнению с другими трициклическими антидепрессантами. Имипрамин и мапротилин одинаково ингибируют оба нейромедиатора. Антидепрессивный эффект группы сочетается с седативным эффектом, а у некоторых антидепрессантов он проявляется наиболее сильно (амитриптилин, мапротилин).

Антидепрессивный эффект развивается в течение 2-4 нед. У амитриптилина и имипрамина $T_{1/2}$ составляет около 24 ч, тогда как у мапротилина период полувыведения в два раза выше. Данная группа препаратов обладает выраженным периферическим и цен-

тральным антихолинергическим эффектом, который наиболее часто проявляется у кломипрамина, в меньшей степени у имипрамина. Антихолинергический эффект часто является побочным: нарушается зрение (боль в глазах, нечеткость зрения), учащается неритмическое сокращение сердца, появляется тремор мышц (кистей, рук, головы), спастические проявления со стороны ЖКТ, возникает запор. Центральное проявление эффекта связано с паркинсоническим синдромом (затруднения при разговоре или глотании, поздняя дискинезия, шаркающая замедленная походка, у больных наблюдают маскообразное лицо и др.).

В настоящее время приобрели клиническое применение антидепрессанты, избирательно ингибирующие обратный захват серотонина: флуоксетин (прозак*), сертралин (золофт*). Антидепрессивное действие проявляется селективным повышением серотонинергической передачи без изменений функциональной активности других медиаторов мозга. Период полувыведения составляет около 2 сут. При длительном применении понижается чувствительность и снижается функциональная активность серотониновых 5-HT₁-рецепторов. Препараты слабо влияют на холинергические рецепторы, не ингибируют MAO. Их применяют для лечения тяжелых депрессивных расстройств.

Из побочных эффектов наиболее часто проявляются нарушение сна, повышение температуры тела, возникают жар, потливость, боли в суставах, мышцах, тремор. Препараты снижают аппетит и вызывают потерю массы тела. Менее часто возникают тревога, двигательное беспокойство, нарушение зрения. Еще реже аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, затруднение дыхания.

Препараты

Список Б

Ниаламид (*Nialamidum*). Синоним: Нуредаль*.

Форма выпуска: таблетки (драже) по 0,025 г.

Пирлиндол (*Pirlindolum*).

Синоним: Пиразидол*.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 и 0,05 г.

Моклобемид (*Moclobemide*).

Синоним: Аурорикс*.

Форма выпуска: таблетки по 0,15 и 0,3 г.

Амитриптилин (*Amytriptilinum*).

Формы выпуска: таблетки по 0,025 г; ампулы по 2 мл 1% раствора.

Имипрамин (*Imipraminum*). Синонимы: Имизин*, Мелипрамин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора.

Кломипрамин (*Clomipramine*). Синонимы: Анафранил*.

Формы выпуска: капсулы и таблетки по 0,01, 0,025, 0,05 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора.

Мапротилин (*Maprotiline*). Синоним: Людиомил*.

Формы выпуска: драже 0,01, 0,025, 0,05 г; ампулы по 2 мл 1,25% раствора.

Флуоксетин (*Fluoxetine*). Синоним: Прозак*. Форма выпуска: капсулы 0,02 г. Сертралин (*Sertraline*).

Синонимы: Золофт*.

Формы выпуска: таблетки и капсулы по 0,05 и 0,1 г.

14.6. ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Психостимулирующими называют средства, обладающие возбуждающим действием на ЦНС, повышающие умственную и физическую работоспособность, уменьшающие или полностью устраняющие чувство усталости, сонливости.

По химическому строению психостимуляторы делят на две группы: производные ксантина и производные сидномина.

14.6.1. Производные ксантина

Кофеин всасывается довольно полно и быстро, в результате чего уже через 15-30 мин может наступить резорбтивное действие. Большая часть введенного кофеина в организме разрушается, лишь около 8% выделяется в неизменном виде почками. При введении в организм кофеин оказывает влияние, главным образом, на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, мочевыделение и

поперечно-полосатые мышцы. Психостимулирующий эффект кофеина связан с конкурентной блокадой центральных тормозных аденозиновых рецепторов; проявляется на всех уровнях ЦНС. Кофеин оказывает возбуждающее действие на кору головного мозга, на продолговатый мозг, возбуждая дыхательный и сосудодвигательный центры. Кофеин повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга. Особенно ярко действие кофеина проявляется на фоне угнетения ЦНС, в частности, наркотическими и снотворными средствами.

При применении терапевтических доз кофеина повышается умственная деятельность, устраняется сонливость, уменьшается усталость, деятельность головного мозга становится более продуктивной. Кофеин действует на функцию скелетных мышц: сокращения мышц становятся более сильными, скорость сокращений возрастает. Он оказывает положительное инотропное и положительное хронотропное действие, в высоких дозах вызывает выраженную тахикардию. Кофеин повышает артериальное давление. Суживает сосуды головного мозга, при этом снижается мозговой кровоток и падает давление кислорода. При длительном применении характерна головная боль. Кофеин оказывает мягкий диуретический эффект, увеличивая почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и уменьшая реабсорбцию натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев.

Температура тела под влиянием кофеина повышается на 1-1,5 °С. Основной обмен (поглощение организмом кислорода и выделение углекислого газа), особенно при больших дозах, увеличивается на 10-20%.

Токсичность кофеина сравнительно невелика. Однако дозы, значительно превышающие терапевтические, могут вызвать явления сильного двигательного возбуждения, вплоть до судорог, а также галлюцинации, головокружение, учащение пульса и дыхания.

При острых отравлениях, если кофеин был принят внутрь, рекомендуют промыть желудок и дать средства, успокаивающие ЦНС.

Хронические отравления наблюдаются при злоупотреблении напитками, содержащими кофеин (чай, кофе). Они выражаются в повышенной нервной возбудимости, бессоннице, учащении сердечных сокращений (тахикардия). Лечение состоит в ограничении напитков и назначении успокаивающих средств.

Алкалоиды группы кофеина находят широкое применение в медицинской практике. Кофеин назначают при некоторых заболеваниях ЦНС, в частности при неврозах, умственной и физической усталости, нарушении кровообращения и дыхания вследствие отравления наркотическими средствами, упадке сердечной деятельности, а также профилактически при инфекционных заболеваниях (при угрожающей сердечной слабости).

Кофеин входит в состав многих комбинированных препаратов: цитрамон П*, кофетамин* и др.

14.6.2. Производные сидномина

Мезокарб по активности близок к фенамину*, оказывает сильное и длительное психостимулирующее действие на ЦНС. Эффект развивается медленно, связан со стимулированием норадренергических систем мозга и высвобождением норадреналина из депо. Препарат не оказывает влияния на дофаминергические системы мозга. При приеме внутрь он всасывается хорошо. Мезокарб применяют при астенических состояниях, вызванных психическим и физическим переутомлением, тяжелыми болезнями, а также при неврозах с явлениями заторможенности. Мезокарб не обладает анорексигенным действием, явлениями привыкания и выраженной эйфорией.

Сиднофен* уступает мезокарбу по психостимулирующей активности, но обладает антидепрессивным действием, обратимо ингибируя МАО. Он оказывает центральное и периферическое симпатомиметическое действие. Препарат обладает слабой антихолинергической активностью. Вызывает побочные эффекты: сухость во рту, боли в сердце, повышение артериального давления. Сиднофен применяют в тех же случаях, что и мезокарб, а также при нетяжелых депрессивных состояниях и некоторых формах шизофрении.

14.6.3. Актопротекторы

Аналогичным действием обладает препарат, впервые внедренный в космическую медицину в 1983 г. и относящийся по фармакологическим свойствам к актопротекторам, - этилтиобензимидазол (бемитил*). Бемитил* увеличивает работоспособность при физических нагрузках, повышает устойчивость организма к гипоксии и оказывает психостимулирующее действие, активизируя функции головного мозга. Бемитил* улучшает настроение, уменьшает чувство тревоги и напряжения, повышает уровень побуждений и нормализует внимание. Бемитил* применяют при астенических расстройствах, связанных с утомляемостью, эмоциональной лабильностью; воздействием неблагоприятных факторов внешней среды; после черепно-мозговой травмы и при нарушениях мозгового кровообращения.

Препараты

Список А

Сиднокарб* (*Sydnocarbum*).

Форма выпуска: таблетки по 0,005, 0,01 и 0,025 г. Список Б

Кофеин (*Coffeinum*). Форма выпуска: порошок.

Кофеин-бензоат натрия* (*Coffeinum-natrii benzoas*). Формы выпуска: таблетки по 0,075, 0,1, 0,2 г; ампулы по 1 мл 10 и 20% растворов. Бемитил* (*Bemithyl*).

Формы выпуска: таблетки по 0,125 и 0,25 г.

14.7. АДАПТОГЕНЫ

К препаратам, тонизирующим ЦНС (адаптогенам), относят средства природного происхождения, полученные из растительного или животного сырья. Они тонизируют ЦНС и приспособляют (адаптируют) организм человека к нормальной работе в условиях изменившейся внешней или внутренней среды.

К фитоадаптогенам относят спиртовые экстракты и настойки - галеновые препараты, полученные из сырья растений: корней - женьшеня, аралии; корневища с корнями - элеутерококка, роди-олы розовой, заманихи, левзеи сафлоровидной; плодов - лимонника. Препараты, полученные из растительного сырья, оказывают влияние на физиологические и нейрохимические процессы, обеспечивают тонизирующее действие на ЦНС и защитные функции организма в целом. При их длительном применении в осенне-зимний период повышается выносливость при физических и психических нагрузках. Они обладают адаптогенным, актопро-текторным, антигипоксическим и антиоксидантным действием (наиболее сильно выражено у родиолы, элеутерококка, женьшеня), проявляют мембраностабилизирующую активность и ноотропный эффект. Их применяют при астении, переутомлении, повышенных нагрузках и стрессах. Тонизирующие средства входят в комплексную терапию ослабленных больных, для ускорения реабилитационных процессов. Их рекомендуют назначать пациентам, чья профессиональная деятельность (альпинисты, подводники, летчики) или патология связана с недостатком кислорода (гипоксией), а также при состояниях, требующих повышенного внимания и умственного напряжения (диспетчеры,

водители транспорта). При повышенной физической нагрузке (спортсмены, танцоры, артисты балета) препараты активизируют процессы восстановления физических функций организма, приспособляют организм к режиму постоянных тренировок, повышают способность максимально концентрироваться на сверхинтенсивных и ответственных соревнованиях. В профилактических целях их рационально применять перед сменой часовых или климатических поясов, при смене сезона года или резких колебаний погоды и температуры.

Для поддержания сбалансированной работы всех систем в организме человека применяют препараты из животного сырья. Используют неокостенелые рога (панты) северного оленя, пятнистого оленя, алтайского марала или изюбра, из которых получают пантокрин*, рантарин, маранол, цыгапан. При их применении улучшаются память и работа мозга, активизируется энергетический обмен, нормализуется артериальное давление. При стрессовых состояниях в организме резко снижаются антиокислительные процессы, возрастает количество свободных радикалов и токсичных перекисных продуктов, приводящих к повреждению клеточных мембран. Тонизирующие средства обладают антиоксидантным, антистрессовым действием, ускоряют регенерацию тканей, повышают эмоциональную и сексуальную активность.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Настойка женьшеня* (*Tinctura Ginseng*).

Настойка (1:10) на 70% спирте.

Формы выпуска: флаконы по 50 мл.

Экстракт родиолы жидкий* (*Extractum Rhodiolae fluidum*).

Формы выпуска: флаконы по 30 мл.

Пантокрин* (*Pantocrinum*).

Формы выпуска: флаконы по 30 и 50 мл; таблетки по 50 штук; ампулы по 1 мл и 2 мл.

14.8. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Ноотропными называют средства, которые активируют высшую интегральную деятельность мозга, восстанавливают нарушенные мнестические мыслительные функции и повышают резистентность организма к экстремальным воздействиям.

Ноотропные средства (от греч. *noos* - мышление, разум, душа; *tropos* - стремление) относят к группе психотропных средств, обладающих специфическими механизмами действия и фармакологическими эффектами. Средства усиливают микроциркуляцию в кровеносных сосудах мозга, тем самым улучшая его кровоснабжение. Кроме того, они стимулируют окислительно-восстановительные процессы в тканях мозга, усиливают синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), белков и рибонуклеиновой кислоты (РНК), утилизацию глюкозы, что приводит к активизации биоэнергетических и метаболических процессов, поэтому ноотропные средства называют нейрометаболическими средствами (т.е. влияющими на обмен веществ в тканях головного мозга). Свойства ноотропных препаратов объясняют успешное применение их для лечения нарушений мыслительных функций, возникающих вследствие гипоксии, интоксикаций, острого и хронического алкоголизма, травм мозга, а также при различных дегенеративных поражениях мозга, в том числе старческой деменции (слабоумии) и других болезней, связанных с нарушениями мозгового кровообращения. Препараты применяют также для восстановления задержки умственного развития детей и улучшения творческой активности лиц пожилого и

старческого возраста, восстановления памяти. Средства способствуют обучению слаборазвитых детей. Ноотропные средства (ноотропы), кроме того, повышают устойчивость организма к экстремальным воздействиям. Они уменьшают потребность тканей в кислороде, повышают устойчивость мозга к гипоксии, проявляя антигипоксическое действие. Стимулируют пластические и биоэнергетические процессы, обладают мембраностабилизирующим эффектом, предохраняя мембраны нейронов, митохондрий и эритроцитов от повреждений, и ускоряют межнейронные процессы, облегчая передачу информации между полушариями головного мозга.

В отличие от других психотропных средств, ноотропы не оказывают выраженного психостимулирующего или седативного действия, не изменяют биоэлектрической активности мозга.

К ноотропам относят препараты, представляющие ГАМК (амин-лон* или аналоги) и производные ГАМК - пирацетам (ноотропил*), пантогам*, пикамилон*, фенибут*, натрия оксипутират, а также пири-тинол (пиридитол*, энцефабол*) и новый отечественный препарат идебенон.

ГАМК функционирует в качестве медиатора (передатчика, трансмиттера) нервных импульсов. Кроме того, она необходима для нормального течения обмена веществ. Ноотропный эффект этой группы препаратов может сопровождаться седативным действием, при котором уменьшаются тревога, напряженность, улучшается сон. Однако некоторые препараты ноотропный эффект сочетают с активизирующим (энергизирующим) действием (см. табл. 14.1). Терапевтический эффект развивается медленно, поэтому применение обычно длительное: от одного до нескольких месяцев.

Первым ноотропным препаратом, используемым для лечения, был *пирацетам* (ноотропил*). Он легко всасывается из кишечника и хорошо проникает через ГЭБ в ткань мозга. Выводится он из организма в неизменном виде через почки; не вызывает возбуждения или торможения ЦНС, но при длительном введении улучшает внимание, память и умственную деятельность при сосудистых заболеваниях головного мозга у детей. Иногда при продолжительном приеме пирацетама наблюдают нарушения сна, диспепсические расстройства (тошноту, изжогу, боли в желудке и кишечнике). Препарат вводят внутрь и внутримышечно.

Аминалон* усиливает кровоток в мозге, повышает использование кислорода, обмен веществ. Обладает также противосудорожной активностью, снижает повышенное артериальное давление.

В детской практике у умственно отсталых детей с выраженной торпидностью (заторможенностью психической и двигательной активности), у взрослых при атеросклерозе сосудов мозга, после травм и мозгового инсульта аминалон назначают внутрь.

Пантогам* более эффективен при грубых нарушениях мыслительной деятельности. Эффективен при гипокинетических расстройствах, паркинсонизме, треморе, так как оказывает противосудорожное действие и уменьшает реакцию на болевое раздражение.

Аминофенилмасляная кислота (фенибут*) обладает транквилизирующей активностью, ослабляет тревогу, напряженность, улучшает сон.

Пиритинол используют при нервно-психической астении с нерезкими нарушениями памяти и внимания.

Никотиноил γ -аминомасляная кислота (пикамилон*) улучшает мозговой кровоток и обмен веществ, восстанавливает умственную и физическую работоспособность. Препарат используют при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, депрессиях.

Идебенон (нобен*) повышает основной энергетический обмен в мозге путем усиления синтеза глюкозы, АТФ, улучшает кровоснабжение и питание тканей кислородом. Препарат способствует замедлению перекисного окисления липидов и усиливает выведение лактатов. Его используют при нарушениях памяти или внимания, при снижении общей активности, при головной боли, шумах в ушах, головокружениях, при нарушениях мозгового кровообращения. Среди побочных эффектов наиболее часто возникают диспепсические расстройства (тошнота, рвота), бессонница, головная боль, возбуждение, раздражительность, аллергические реакции.

Препараты

Список Б

Пирацетам (*Pyracetamum*). Синоним: Ноотропил*.

Формы выпуска: капсулы по 0,4 г, ампулы по 5 мл 20% раствора.

Аминалон* (*Aminalon*). Синоним: Гаммалон*. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Пиритинол (*Pyritinolum*). Синоним: Энцефабол*.

Форма выпуска: таблетки и драже по 0,05; 0,1; 0,2 г.

Пикамилон* (*Picamilonum*).

Форма выпуска: таблетки по 0,01; 0,02; 0,05 г.

Идебенон (*Idebenonum*).

Синоним: Нобен*.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы по 0,03 г.

АНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аналептиками (от греч. *analepsis* - восстановление, улучшение) называют средства, возбуждающие преимущественно жизненно важные центры продолговатого мозга, дыхательный и сосудодвигательный. Они эффективны при лечении отравлений барбитуратами, морфином, угрозе остановки дыхания во время наркоза, асфиксии (отсутствии дыхания) новорожденных и других угрожающих жизни состояниях. Аналептические средства стимулируют сосудодвигательный центр, что сопровождается сужением многих групп кровеносных сосудов, усилением сократимости миокарда и в результате повышением артериального давления.

Аналептические средства (аналептики) делят на две группы: прямого действия и рефлекторного действия.

15.1. Аналептики прямого действия

К ним относят камфору, сульфокамфока-ин*, никетамид, бемеград, кофеин, стрихнин. Они отличаются между собой по степени воздающего влияния на дыхательный и сосудодвигательный центры.

Камфора в медицинской практике находит применение в виде правовращающей натуральной камфоры, получаемой из камфорного дерева или камфорного базилика.

Работами отечественных ученых доказано, что натуральную камфору для медицинского применения можно заменить левовращающей синтетической камфорой, так как по фармакологическим свойствам левовращающая и правовращающая камфоры сходны.

При местном применении камфора оказывает раздражающее и антисептическое действие.

При неврастенических состояниях камфора может оказывать успокаивающее действие. В качестве успокаивающего средства наиболее употребляема бромкамфора.

Камфору назначают в качестве возбуждающего средства в случаях угнетения сердечной деятельности, сосудодвигательного и дыхательного центров, отравлении наркотическими и снотворными средствами и местно как раздражающее средство.

*Сульфокамфокаин** - комплексное соединение сульфокам-форной кислоты* и прокаина, препарат по фармакологическому эффекту близок к камфоре, но в связи с растворимостью в воде быстро всасывается при подкожном и внутримышечном введении. Применяют в тех же случаях, что и камфору.

*Кордиамин** - 25% раствор диэтиламина никотиновой кислоты. По химическому строению близок к одному из витаминов группы В - никотиновой кислоте, необходимой для жизнедеятельности организма.

В медицинской практике кордиамин* применяют для улучшения кровообращения и дыхания, при состояниях угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров, в частности, при отравлениях веществами, угнетающими ЦНС. Однако следует иметь в виду, что возбуждающее действие кордиамина* проявляется при малых дозах препарата; при увеличении дозы можно наблюдать противоположный эффект - угнетение нервной системы.

Бемеград оказывает прямое стимулирующее действие на дыхательный центр, преимущественно на центры продолговатого мозга. Препарат является антагонистом снотворных средств, уменьшает токсичность барбитуратов, снимая угнетение дыхания и кровообращения,

вызываемые этими веществами. Оказывает стимулирующее влияние на ЦНС и эффективен при угнетении дыхания и кровообращения различного происхождения.

Применяют внутривенно, главным образом при отравлении барбитуратами (гексобарбитал, тиопентал натрия) и для устранения остановки дыхания наркотическими средствами и средствами для ингаляционного наркоза, для ускорения пробуждения при наркозе, выведения из тяжелых гипоксических состояний.

Стрихнин - алкалоид из семян чилибухи. В меньшей степени, чем другие аналептики, влияет на центры головного мозга, но сильнее повышает возбудимость спинного мозга. Стимулирует также активность органов чувств (слух, зрение, обоняние) за счет возбуждения соответствующих зон коры головного мозга.

При введении стрихнина повышается артериальное давление за счет возбуждения сосудодвигательного центра; повышается тонус скелетных мышц за счет действия на спинной мозг; улучшаются зрение и слух. Именно поэтому его применяют при гипотонии, парезах и параличах, ослаблении зрения.

15.2. Аналептики рефлекторного действия

Препараты не оказывают непосредственно возбуждающего действия на дыхательный и сосудодвигательный центры. Они раздражают каротидные клубочки, расположенные в общей сонной артерии, от которых возбуждение передается по чувствительным нервам в дыхательный центр.

Лобелин - алкалоид, получаемый синтетическим путем или из растения лобелия одутлая. Природный алкалоид - левовращающий. Синтетический - рацемическое соединение, действующее в два раза слабее.

По химическому строению лобелин близок к анабазину, кони-ину⁹ и цитизину (производные пиперидина), а также никотину* (производное пирролидина). При введении в вену кратковременно возбуждает дыхание. Непосредственного действия на дыхательный центр не оказывает. Лобелин стимулирует Н-холи-норецепторы мозгового слоя надпочечников, в результате усиливаются синтез и выброс норадреналина и адреналина, которые увеличивают сократимость миокарда и сужают многие кровеносные сосуды, приводя к повышению артериального давления (рефлекторное возбуждение сосудодвигательного центра, гипер-адриналинемия). При угнетении дыхательного центра (наркотики и др.) лобелин мало или совершенно не эффективен вследствие снижения рефлекторной возбудимости центра. Препарат обладает малой широтой действия. В настоящее время как аналептик его не применяют. Однако фармакологический эффект лобелина используют в таблетках Лобесил* для отвыкания от никотиномании (отвыкание курильщика от курения). Аналогично лобелину, но несколько сильнее, действует цититон*. Цититон представляет 0,15% раствор алкалоида цитизина из рабитника. Действие его непродолжительное, наблюдают, главным образом, при введении в вену. В настоящее время имеет ограниченное использование в связи с применением специфических антагонистов для многих групп препаратов. Алкалоид цитизин входит в состав таблеток от курения Табекс*.

Для лечения никотиновой зависимости принимают транс-дермальную терапевтическую систему Никоретте*, в состав которой входит никотин (5 мг, 10 мг, 15 мг/16 ч). Пластырь имеет различную площадь контакта 10, 20, 30 см². Заместительная терапия никотином снижает потребность в курении или в количестве выкуриваемых сигарет, уменьшает выраженность симптомов отмены (повышение аппетита, раздражительность, бессонница, тревога, нарушение концентрации внимания и др.) и облегчает воздержание от курения.

Препараты

Список А

Стрихнин (*Strychninum*).

Применяют стрихнина нитрат* (*Strychnini nitras*).

Высшие дозы для взрослых внутрь и под кожу: разовая - 0,002 г; суточная - 0,005 г.

Формы выпуска: порошок и таблетки; ампулы по 1 мл 0,1% раствора.

Список Б

Кордиамин* (*Cordiaminum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 2 мл (60 капель), суточная - 6 мл (180 капель); под кожу разовая - 2 мл, суточная - 6 мл.

Формы выпуска: ампулы по 1 и 2 мл для инъекций; флаконы по 10 и 30 мл, внутрь.

Бемегрид (*Bemegridum*). Сининимы: Агипнон®.

Формы выпуска: 0,5% раствор в 0,9% растворе натрия хлорида в ампулах по 10 мл.

Безрецептурный отпуск

Камфора (*Camphora*).

Формы выпуска: 20% раствор в масле для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл.

Камфорное масло для наружного применения* (*Solutio Camphorae oleosae ad usum externum*).

Форма выпуска: флаконы по 15 и 30 мл.

Сульфокамфокаин 10% для инъекций* (*Sulfocamphocainum 10% pro injectionibus*).

Форма выпуска: ампулы 10% раствора по 2 мл.

РАЗДЕЛ V

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И ИХ СИСТЕМ

ГЛАВА 16

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Классификация лекарственных средств, используемых при заболеваниях органов дыхания

- Противокашлевые средства.
- Муколитические средства и отхаркивающие.
- Бронхолитические средства.
- Стимуляторы дыхания (аналептики).
- Прочие лекарственные средства, используемые при заболеваниях органов дыхания (противомикробные).

16.1. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Противокашлевыми называют средства, которые действуют на различные звенья кашлевого рефлекса и уменьшают частоту и интенсивность кашля.

Кашель - сложный рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей, бронхов, трахей. Кашель возникает при воспалении верхних дыхательных путей, пневмонии, бронхите, трахеите, бронхопневмонии, туберкулезе. Физиологическое значение кашля: способствует процессу самоочищения бронхов от слизи, мокроты, пыли. Кашель нарушает сон и изнуряет больных. Повышение давления в легких при кашле в течение длительного периода может привести к растяжению легочной ткани (эмфиземе) и нарушению кровообращения. Кашлевой рефлекс осуществляется при участии кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге, и тесно связан с дыхательным центром.

Противокашлевые средства делят на средства центрального действия: кодеин, кодеин фосфат*, этилморфин (дионин*); и периферического действия: преноксидиазин (либексин*), глауент[®] (глауцин), бутамират (синекод*, стоптуссин*).

16.1.1. Средства центрального действия

Кодеин имеет сходство с морфином и обладает многими его фармакологическими свойствами, наиболее выражено у него противокашлевое действие. Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра. Продолжительность противокашлевого действия составляет 4-6 ч. У препарата менее выражены синдром отмены и лекарственная зависимость. У кодеина отсутствует отхаркивающий эффект, поэтому при применении возникают застой мокроты и механическая закупорка воздухоносных путей, что опасно при обильной секреции в дыхательных путях. Он противопоказан при дыхательной недостаточности, детям до 2 лет. Как противокашлевое средство используют в чистом виде и в комбинации с отхаркивающими средствами. В сочетании с бромидами и снотворными входит в состав комбинированных препаратов Кодтерпин*, Пенталгин-Н*, Седалгин-Нео*, Солпадеин*, Терпинкод* и многих других. Кодеина фосфат* по действию аналогичен кодеину.

Этилморфин - синтетический препарат, сходен по химическому строению с морфином. По сравнению с морфином значительно менее эффективен как анальгетическое средство, в меньшей степени угнетает кашлевой центр. Превосходит кодеин по противокашлевой

активности. Действие этилморфина на кашлевой центр более избирательно, и менее выражены побочные эффекты.

Этилморфин применяют в качестве противокашлевого средства при сильном кашле, сопровождающем обычно заболевания легких, верхних дыхательных путей (бронхиты, трахеиты). Оказывает местноанестезирующее действие на слизистые оболочки, применяют в виде глазных капель как болеутоляющее, рассасывающее средство при воспалительных процессах роговицы и радужки глаза.

16.1.2. Средства периферического действия

К противокашлевым средствам периферического типа действия относят преноксдиазин (либексин*), глауцин (глаувент[®]), бутами-рат (синекод*, стоптуссин*).

Противокашлевое действие препаратов связано с угнетением чувствительных рецепторов и рецепторов напряжения на слизистой оболочке дыхательных путей. Они оказывают умеренное бронхорасширяющее и противовоспалительное действие. Глауцин частично действует на ЦНС без выраженного угнетения дыхательного центра. Бутамират снижает вязкость мокроты, облегчает ее отхождение, таким образом оказывая отхаркивающее действие. Препараты назначают при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, бронхиальной астме, эмфиземе легких, бронхитах. Преноксдиазин обладает местноанестезирующим действием, поэтому таблетки разжевывать не рекомендуют. В сочетании с атропином его используют для бронхоскопии и бронхографии.

Препараты

Список А

Этилморфин (*Aethylmorphinum*). Синоним: Дионин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,03 г, суточная - 0,1 г.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,01 и 0,015 г. **Список Б**

Кодеин (*Codeinum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,05 г, суточная - 0,2 г.

Форма выпуска: порошок. Кодеина фосфат* (*Codeini phosphas*).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,1 г, суточная - 0,3 г.

Безрецептурный отпуск

Преноксдиазин (*Prenoxdiazin*).

Синоним: Либексин*.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г.

Глауцин (*Glaucin*).

Синоним: Глаувент[®].

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

Бутамират (*Butamiratum*).

Синоним: Синекод*, Стоптуссин*.

Формы выпуска: драже по 0,005; драже пролонгированного действия по 0,02; капли 10 мл с содержанием препарата 0,01 и 0,02 г; сироп 100 мл с содержанием препарата 0,04 г.

16.2. МУКОЛИТИЧЕСКИЕ И ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

К муколитическим и отхаркивающим средствам относят препараты, которые увеличивают жидкую часть бронхиального секрета, изменяют основные свойства мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность), способствуют свободному отделению мокроты, активируют функцию мерцательного эпителия. Они эффективны при непродуктивном кашле, обусловленном раздражением слизистой оболочки густым вязким секретом.

16.2.1. Муколитические средства

Муколитическими называют средства, разжижающие мокроту.

При их применении мокрота делается менее вязкой, что способствует облегчению ее отделения из легких. Муколитики особенно полезны при состояниях, сопровождающихся образованием вязкой, трудно отделяемой мокроты слизистого или слизисто-гнойного характера. Их применяют при заболеваниях органов дыхания: остром и хроническом обструктивном бронхите, пневмонии, бронхоэктатической болезни, бронхолите, муковисцидозе, бронхиальной астме, ателектазе в результате мукоидной закупорки бронхов, у больных с трахеостомой и др. Нередко их назначают для профилактики осложнений при операциях на органы дыхания, после интратрахеального наркоза.

Визизин® (*Adhatoda vasica*) издавна применяли на Востоке как отхаркивающее средство. Синтетический гомолог - бромгексин (в организме превращается в активный метаболит амброксол), уменьшает вязкость секрета бронхиальных желез, оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что связано с деполимеризацией и разрушением кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Помимо этого бромгексин стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и освобождает лизосомные ферменты. Таким образом, бромгексин разжижает вязкий, липкий бронхиальный секрет и обеспечивает его продвижение по дыхательным путям. При воспалительных заболеваниях дыхательных путей часто применяют комбинированные препараты, в том числе в сочетании с антибактериальными средствами. При одновременном назначении муколитиков и антибактериальных препаратов необходимо учитывать их совместимость: ацетил-цистеин при ингаляциях или инстилляциях не следует смешивать с антибактериальными препаратами ввиду развития взаимной инактивации. При приеме внутрь ацетилцистеина антибактериальные средства (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины) следует принимать не ранее чем через 2 ч. Препарат месна несовместим с аминогликозидами. Карбоцистеин, бромгексин, амброксол, напротив, усиливают проникновение антимикробных средств в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов (особенно амоксицилина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина, сульфаниламидов). Кроме того, карбоцистеин препятствует сгущению мокроты, провоцируемому приемом антибактериальных средств.

У больных с хроническим обструктивным бронхитом хороший эффект наблюдают при сочетании бронхолитических препаратов с муколитиками или друг с другом. Мукоцилиарный клиренс потенцируют β_2 -симпатомиметики (фенотерол, сальбутамол и др.) и теофиллин; теофиллин и М-холинолитики (ипратропия бромид), уменьшая воспаление и отек слизистой оболочки, облегчают отхождение мокроты.

Свободные сульфгидрильные группы, окисляясь, восстанавливают (разрывают) дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. При этом макромолекулы деполимеризуются (от лат. *de* - снижение, удаление), и мокрота становится менее вязкой и адгезивной. Такие препараты

также разжижают и гной. Ацетилцистеин и месна оказывают, кроме того, стимулирующее действие на мукоз-ные клетки, секрет которых способен лизировать фибрин и кровяные сгустки. Карбоцистеин, в структуре которого сульфгидрильная группа связана с карбоксиметильной, обладает одновременной мукоурегилирующим и муколитическим эффектом. Механизм его действия связан с активацией сиаловой трансферазы - фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов. Карбоцистеин, нормализуя количественное соотношение кислых и нейтральных компонентов бронхиального секрета, восстанавливает вязкость и эластичность мокроты. Под воздействием препарата происходят регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, снижение количества бокаловидных клеток, следовательно, и уменьшение количества вырабатываемого секрета. Мокроту в обязательном порядке следует удалять, так как она служит субстратом для развития бактерий и нарушает бронхиальную проходимость.

При затруднении отделения мокроты используют муколитические (разжижающие мокроту) и отхаркивающие (способствующие ее удалению) препараты. Внутренняя поверхность бронхов выстлана реснитчатым эпителием. Между эпителиальными клетками находятся бокаловидные клетки, активно секретирующие слизь. В состав секрета трахеи и бронхов входят БАВ (лизоцим, иммуноглобулины, α_1 -антитрипсин и др.), обладающие антибактериальным и противовоспалительным действием. Подвижность ресничек и кашлевой рефлекс обеспечивают удаление чужеродных веществ при воспалительном процессе, изменяя количественное и качественное содержание слизи и мокроты.

При некоторых заболеваниях органов дыхания (фарингите, трахеите, ларингите, при сухом кашле, кашле, вызванном раздражением гортани, при першении в горле) применяют лекарственные формы в виде карамели, пастилок, леденцов, сиропов. К таким препаратам относят септолете*, стрепсилс*, фарингосепт*, фали-минт*, ларипронт*, колдрекс бронхо* и др. Им присуще отвлекающее, освежающее и противовоспалительное действие. В некоторые препараты входят вещества, стимулирующие отхаркивание и разжижающие мокроту. Они могут также стимулировать физиологическую активность мерцательного эпителия.

16.2.2. Отхаркивающие средства

Отхаркивающими называют средства, облегчающие отделение мокроты (слизи), продуцируемой бронхиальными железами.

По механизму отхаркивающие средства делят на средства прямого и рефлекторного действия.

16.2.2.1. Отхаркивающие средства прямого действия

Препараты влияют непосредственно на слизистую оболочку бронхов и способствуют уменьшению вязкости мокроты и более легкому ее отделению.

Активными отхаркивающими средствами прямого действия являются трипсин, химотрипсин, ферментные препараты, расщепляющие белковые вещества и уменьшающие вязкость мокроты. Их назначают при хронических заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием большого количества вязкой мокроты. В качестве отхаркивающих средств их используют с помощью ингаляторов.

Ферментные препараты расщепляют некротизированные ткани, поэтому их применяют наружно для лечения ожогов, гнойных ран, а при внутримышечном введении трипсин оказывает противовоспалительное действие. В таких же случаях применяют дезоксири-бонуклеазу, оказывающую сходное с трипсином действие.

К отхаркивающим средствам прямого действия относят также калия йодид и натрия йодид. При назначении указанных препаратов йода внутрь (обычно в виде 2-3% раствора) они выделяются железами слизистой оболочки бронхов, способствуя отделению мокроты и уменьшению ее вязкости.

Способностью уменьшать вязкость мокроты обладает также натрия гидрокарбонат в связи с его щелочными свойствами (щелочи разжижают вязкие секреты). Препарат эффективен при ингаляционном применении.

16.2.2.2. Отхаркивающие средства рефлекторного действия

При приеме внутрь препараты раздражают рецепторы желудка и рефлекторно усиливают секрецию бронхиальных желез, разжижают мокроту. Повышается активность ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, что способствует выведению мокроты. В больших дозах оказывают рвотное действие. К таким веществам относят растительные препараты травы термопсиса (мышатника) - настой и экстракт сухой; препараты корня алтея, корня солодки (лакричного корня), препараты листа мать-и-мачехи, травы чабреца и других растений. К препаратам, обладающим одновременно прямым и рефлекторным действием, относят капли нашатырно-анисовые*. Препарат содержит раствор аммиака, оказывающий рефлекторное отхаркивающее действие, и анисовое масло (состав: 80% анетола, анисальдегид и анисовая кислота и др.), оказывающее прямое отхаркивающее и противовоспалительное действие. Препарат применяют в детской практике. Назначают на прием столько капель, сколько лет ребенку до 10 лет.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Амброксол (*Ambroxol*). Синоним: Амбробене*.

Формы выпуска: таблетки по 0,03 г, капсулы ретард 0,075 г, сироп 15 мг в 5 мл во флаконе, 0,6% раствор 120 мл, суппозитории 0,015 и 0,03 г.

Ацетилцистеин (*Acetylcystein*). Синоним: АЦЦ*, АЦЦ Лонг*.

Формы выпуска: таблетки шипучие по 0,1, 0,2 и 0,6 г; гранулы для раствора 0,2, 0,3 и 0,6 г.

Бромгексин (*Bromhexin*). Синоним: Бронхосан*, Солвин*.

Формы выпуска: таблетки 0,004 и 0,008 г; драже 0,008 г; сироп 4 мг/5 мл.

Бронхikum* (*Bronchicum*).

Формы выпуска: капли для приема внутрь во флаконах 30 и 50 мл; эликсир во флаконах 130 и 325 мл.

Нашатырно-анисовые капли* (*Liquor Ammonii anisatum*). Формы выпуска: капли для приема внутрь во флаконах 25 мл. Тимьяна обыкновенного травы экстракт (Туссамаг*) (*Tussamag*). Синоним: Туссамаг бальзам от простуды*.

Формы выпуска: капли для приема внутрь во флаконах 20 и 50 мл; гель наружный 20 и 40 г; сироп 175 и 200 г.

16.3. БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Бронхолитики - вещества, расслабляющие гладкие мышцы бронхов, расширяющие бронхи при их спазмах, устраняющие бронхоспазм.

К ним относят препараты разных фармакологических групп, которые подробно рассмотрены в соответствующих главах.

Для расслабления мускулатуры бронхов и расширения бронхов применяют бронхолитики.

- Адреномиметики: изопреналин (изадрин*), эфедрин, эпи-нефрин (адреналин*), фенотерол (беротек*), сальбутамол (вен-толин*), формотерол. Стимуляция β_2 -адренорецепторов вызывает расслабление гладких мышц бронхов, что определяет бронхолитическое действие.

- Спазмолитики миотропного действия: эуфиллин*, папаверин, дротаверин (но-шпа*), бендазол (дибазол*), магния сульфат. Вещества снимают спазмы мускулатуры, оказывая непосредственное действие на гладкую мускулатуру органов и сосудов.

- М-холиноблокаторы: ипратропия бромид, тиотропия бромид, атропин, платифиллин, метоциния йодид. Они блокируют М-холинорецепторы в бронхах, нарушают парасимпатические влияния и способствуют относительному повышению симпатического влияния на органы, при этом расслабляется мускулатура бронхов.

- Комбинированные препараты: беродуал* (беротек* + атро-вент*) и препараты, содержащие эфедрин (теофедрин-Н*, эфатин*, бронхолитин*). Их используют при бронхиальной астме, бронхитах с астматическим компонентом, хронической обструктивной болезни легких и при других бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся бронхоспазмом.

Для бронхиальной астмы характерны приступы удушья, при которых затруднен главным образом выдох. Тонус бронхов определяется влиянием симпатической и парасимпатической иннерваций. Механизм приступа бронхиальной астмы заключен в повышении возбудимости парасимпатической нервной системы, что вызывает спазм бронхиальной мускулатуры и повышенную секрецию бронхиальных желез. Для предупреждения и купирования приступов бронхиальной астмы применяют бронхолитики.

Для предупреждения приступов бронхиальной астмы используют препараты кислоты кромоглициевой (интал*), стабилизирующий мембраны тучных клеток и тормозящий высвобождение БАВ (гистамин, брадикинин, лейкотриены и др.), оказывая, таким образом, антиаллергическое действие. В возникновении бронхиальной астмы важное значение имеют лейкотриены, БАВ из семейства эйкозаноидов. Для лечения бронхиальной астмы в настоящее время используются ЛВ, блокирующие лейкотриеновую систему, - zileuton[®] - ингибитор 5-липоксигеназы, фермента, синтезирующего лейкотриены; а также зафирлукаст и монтелукаст - блока-торы лейкотриеновых рецепторов.

В тяжелых случаях бронхиальной астмы, когда другие препараты не эффективны, применяют гормональные препараты (раствор преднизолона для инъекций), которые повышают уровень глюко-кортикоидов в крови, оказывая, таким образом, антиаллергическое и противошоковое действие.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

К группе средств, регулирующих функции сердечно-сосудистой системы, относят лекарственные средства, применяемые при нарушениях деятельности сердца: недостаточности коронарного кровообращения, сердечной недостаточности, нарушении ритма сердца, а также при нарушении артериального давления, изменении объема циркулирующей крови и других патологических состояниях. Такие лекарственные средства классифицируют следующим образом: кардиотонические, антиаритмические, антигипертензивные, антигипотензивные, средства для профилактики и лечения ишемической болезни сердца, антиатеросклеротические.

17.1. КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Кардиотоническими называют средства, которые увеличивают силу сердечных сокращений и сердечный выброс. Традиционно кардиотонические средства подразделяют на сердечные гликозиды и кардиотонические средства негликозидной структуры.

17.1.1. Сердечные гликозиды

К сердечным гликозидам относят лекарственные средства растительного происхождения, которые избирательно повышают тонус мышцы сердца и оказывают кардиотоническое действие. Растения, содержащие сердечные гликозиды, известны давно. Народы разных стран в течение многих столетий применяли их для лечения различных заболеваний. Английский врач В. Уитеринг (1785 г.) установил, что наперстянка обладает мочегонным действием, но лишь в середине XIX в. было доказано ее кардиотоническое действие. Растения, содержащие сердечные гликозиды, широко распространены в природе: они встречаются во всех частях мира. Известно около 45 ботанических родов, в которых обнаружены гликозиды, из них около 20 произрастают в нашей стране. Сердечные гликозиды получают из листьев наперстянки и олеандра, морского лука, коры обвойника, семян строфанта и джута, травы горицвета весеннего, желтушника, ландыша майского, корневищ и корней кендыря коноплевого и других растений.

Сердечные гликозиды из разных растительных источников близки по химическому строению: сложные органические соединения типа эфиров, расщепляющиеся в организме на сахара (гликоны) и несахаристую часть (агликон или генин), обуславливающие специфическое кардиотоническое действие. Сердечные гликозиды, обладая значительным сходством по главным фармакологическим свойствам, отличаются друг от друга по скорости наступления, силе и продолжительности действия. Сахаристая часть влияет на растворимость, проникновение и поглощение гликозида сердечной мышцей, на способность связываться с белками плазмы тканей. От прочности связывания с белками, скорости разрушения и выведения из организма зависит их продолжительность действия.

По быстроте наступления (продолжительности латентного периода), силе и продолжительности действия сердечные гликозиды делятся на три группы.

- Препараты быстрого, сильного и непродолжительного действия: строфантин (строфантин К), убаин (строфантин-Г*), ландыша листьев гликозид (коргликон*). Начало действия препаратов при внутривенном введении - через 5-10 мин, продолжительность инотропного действия 2-3 сут, $T_{1/2} = 24$ ч.
- Препараты, оказывающие по скорости наступления, силе и продолжительности действия средний эффект. К ним относят препараты наперстянки шерстистой: дигоксин, ланатозид Ц (целанид*) и препараты горицвета. Начало действия препаратов при внутривенном введении - через 10-30 мин, при

приеме внутрь латентный период достигает 2-3 ч, продолжительность 5-7 сут, $T_{1/2} = 48$ ч.

- Препарат медленно наступающего эффекта, сильного и продолжительного действия (21 сут), получаемый из наперстянки пурпурной, дигитоксин, $T_{1/2} = 160$ ч. В настоящее время его не применяют.

Для сердечных гликозидов характерны изменения всех основных функций сердца. Для гликозидов характерны:

- положительное инотропное действие;
- положительное батмотропное действие;
- отрицательное хронотропное действие;
- отрицательное дромотропное действие.

Кардиотоническое действие сердечных гликозидов связано с их ингибирующим влиянием на магнийзависимый фермент K^+/Na^+ -АТФазу, участвующий в транспорте ионов через мембрану мышечной клетки сердца (мембрану кардиомиоцита) и осуществляющий восстановление потенциала покоя (рис. 17.1). Магний блокирует медленные кальциевые каналы, уменьшая проницаемость Ca^{2+} в клетку на поверхности сарколеммы. Сердечные гликозиды связываются с сульфгидрильными группами α -субъединицы фермента K^+/Na^+ -АТФазы, нарушая активный транспорт ионов. В результате блокады фермента из клетки уменьшается выведение ионов

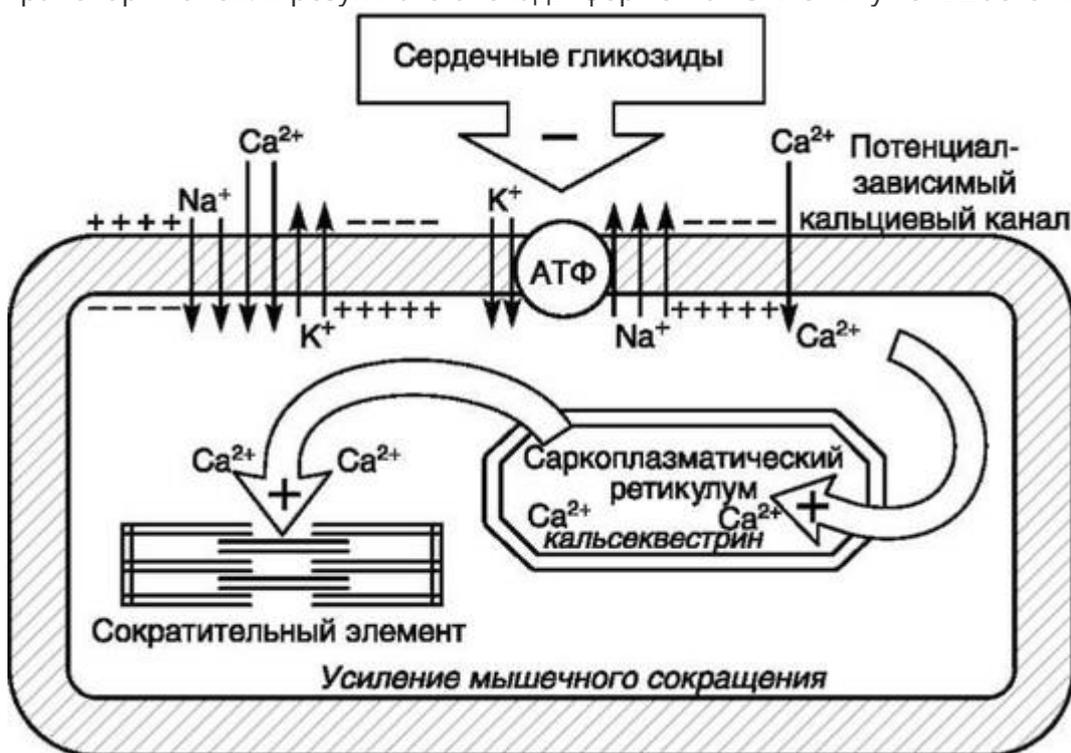


Рис. 17.1. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов

натрия, вошедших в кардиомиоцит в фазу деполяризации, задерживая таким образом вход калия в клетку. Повышение концентрации натрия в клетке активизирует натриево-кальциевый механизм на внешней мембране (Na^+-Ca^{2+} -антипорт), что усиливает поступление кальция внутрь миокардиоцитов и повышает высвобождение кальция из цистерн саркоплазматического ретикулума (в депо Ca^{2+} связан с белком кальсеквестрином), а также из митохондрий, где он накапливается в период диастолы. Повышение свободных ионов кальция в цитоплазме способствует их взаимодействию с АТФ-тропомозиновым комплексом. Устраняется тормозящее

влияние на два других сократительных белка актин и миозин; возрастает скорость взаимодействия поперечных миозиновых мостиков с актиновой нитью, способствуя образованию актомиозина. Чем больше число ионов кальция, тем больше число взаимодействующих мостиков и тем выше сила сокращения. Именно поэтому для кардиотонического действия сердечных гликозидов характерно быстрое и сильное сокращение миокарда, усиление систолы (она становится короче) и увеличение сердечного выброса.

Положительное инотропное (от греч. *inos* - волокно, *tropos* - направление) действие проявляется в увеличении силы сокращений миокарда, систола становится более мощной, энергичной и по времени более короткой. Усиление сокращений сердца можно объяснить способностью сердечных гликозидов увеличивать концентрацию ионов кальция в миофибриллах, что необходимо для полноценного сокращения мышечных волокон. В результате увеличивается производительность сердца как насоса. При этом увеличение ударного объема сердца связано с увеличением количества крови, выбрасываемой сердцем за одно сокращение.

Отрицательное хронотропное (от греч. *chronos* - время) действие проявляется в замедлении частоты сердечных сокращений, что зависит от возбуждения центров блуждающих нервов и повышения чувствительности миокарда к ацетилхолину. Вызывая замедление сокращений сердца, гликозиды удлиняют диастолу, улучшают кровенаполнение желудочков и восстанавливают энергетический запас миокарда. Режим работы сердца становится эффективным и рациональным. Сильное систолическое сокращение сменяется длительным периодом отдыха - диастолой.

Отрицательное дромотропное (от греч. *dromos* - бег) действие сердечных гликозидов заключено в прямом торможении проведения возбуждения по проводящей системе сердца. В результате удлиняется интервал времени между возбуждением предсердий и желудочков.

Положительный батмотропный (от греч. *batmos* - порог) эффект обусловлен снижением порога возбудимости миокарда.

Сердечные гликозиды улучшают кровоснабжение мышцы сердца за счет расширения коронарных сосудов и увеличения ударного и минутного объема сердца. На артериальное давление они действуют в зависимости от исходного уровня давления. При нормальном давлении сердечные гликозиды не изменяют его, а при пониженном (в результате влияния на миокард) - повышают. Давно известно мочегонное действие сердечных гликозидов, особенно препаратов наперстянки, что наиболее выражено при недостаточности кровообращения с отеками тканей. Повышение диуреза зависит от общего улучшения кровообращения в почках.

Главным показанием к применению сердечных гликозидов является острая и хроническая сердечная недостаточность. При застойных явлениях в большом круге кровообращения появляются отеки нижних конечностей, увеличивается печень, накапливается жидкость в брюшной полости (асцит). Застойные явления в малом круге в случаях недостаточности функции левого желудочка характеризуются одышкой, синюшностью кожных покровов, застойным бронхитом. На почве расстройства кровообращения, главным образом за счет резкого замедления циркуляции крови, нарушается снабжение кислородом органов и тканей. При наличии тяжелой декомпенсации сердца больной даже в условиях покоя испытывает кислородную недостаточность. Работа сердца при этом становится менее продуктивной. Обмен в сердечной мышце значительно нарушается, увеличивается потребность миокарда в кислороде, питательных веществах.

Сердечные гликозиды, увеличивая ударный и минутный объем сердца, ускоряют кровоток, улучшают кровообращение во всех органах и тканях. В результате уменьшается венозный застой, исчезает отек, восстанавливается функция внутренних органов. Нормализуется функция ЦНС,

улучшается сон, одновременно уменьшается одышка, исчезает синюшность кожных покровов. Под действием сердечных гликозидов часть молочной кислоты, образовавшейся в результате распада глюкозы, идет на синтез гликогена. Таким образом, в миокарде идет процесс накопления энергетических и питательных ресурсов. Недостаточность (ослабление) сократительных свойств сердечной мышцы часто развивается на почве порока клапанного аппарата сердца, нарушения коронарного кровообращения, а также при резких нарушениях сердечного ритма. Ослабление сердечной деятельности можно наблюдать также и при различных инфекционных заболеваниях.

При неправильном режиме дозирования сердечных гликозидов и при повышенной чувствительности к ним у больных могут проявляться побочные эффекты различной степени выраженности со стороны сердца (кардиальные) и других органов и систем (некардиальные). Наиболее серьезное побочное действие - нарушение сердечного ритма (пульс вначале урежается до 35 в минуту, а затем учащается: экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, вследствие гипокалиемии и гипервозбудимости миокардиальных клеток). К другим побочным эффектам относят нарушения со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, понос, боли в животе) и нарушения со стороны органов зрения - изменяется цветоощущение: восприятие предметов в желтом (ксантопсия), реже в красном или зеленом цвете. Могут наступить светобоязнь и нечеткость зрительных восприятий, мушки перед глазами и др. Со стороны ЦНС могут быть спутанность сознания, беспокойство, возбуждение, острые психозы. Для устранения нежелательных проявлений необходимо на короткое время отменить сердечные гликозиды. При невозможности их отмены осуществляют коррекцию режима дозирования, уменьшив наполовину суточную дозу сердечных гликозидов.

При передозировке сердечных гликозидов развивается картина острого отравления: деятельность сердца из-за замедления внутрисердечной проводимости становится беспорядочной, артериальное давление постепенно снижается, развивается коллапс, слабость, холодный пот, судороги, потеря сознания с возможностью наступления смерти вследствие первичной остановки сердца в фазе систолы. При отравлении сердечными гликозидами используют соединения из группы противоядий, донатор сульфгидрильных групп - унитиол*. Унитиол* связывается активными дисульфид-рильными (тиоловыми) группами с гликозидом и восстанавливает активность заблокированного транспортного насоса. Для борьбы с нарушениями сердечной деятельности применяют внутривенное введение солей калия, например калия хлорид, калия и магния аспарагинат (панангин*, аспаркам*). В качестве противоаритмических средств используют блокаторы натриевых каналов (IB), вводят внутривенно фенитоин, лидокаин, а также вещества, связыва-

ющие кальций, - динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты* (ЭДТА*, Трилон Б*) вводят внутривенно.

При острой сердечной недостаточности наиболее эффективны сердечные гликозиды быстрого, сильного и кратковременного действия. Строфантин К - смесь гликозидов из семян строфанта Комбе. При внутривенном введении он оказывает на сердце очень быстрое (через 2-7 мин) и сильное действие. Максимальный эффект достигается через 15-30 мин и продолжается 2-3 сут. По сравнению с наперстянкой, строфантин вызывает более выраженное систолическое действие и меньше снижает внутрисердечную проводимость и частоту сокращений сердца. Строфантин К мало кумулирует. Однако на фоне предварительного лечения наперстянкой у больного под влиянием внутривенного введения строфантина К может развиваться токсический эффект, обусловленный суммированием кумулятивного действия обоих препаратов. Строфантин К рекомендуют вводить после 3-4-дневного перерыва, если больного лечили препаратами наперстянки. К препаратам строфантина относят также убаин. Действием, подобным строфантину К, обладают и препараты из ландыша. Коргликон* - новогаленовый препарат,

содержит сумму гликозидов ландыша, оказывает более продолжительное действие. Вводят препараты внутривенно, в растворе декстрозы, при острой сердечной недостаточности.

17.1.1.1. Сердечные гликозиды средней силы и продолжительности действия

Из препаратов наперстянки шерстистой наиболее часто применяют дигоксин, ланатозид Ц (изоланид[®], целанид[®]). Дигоксин и ланатозид Ц быстро всасываются и быстро проявляют кардиотоническое действие. Их кумулятивное действие выражено значительно слабее, чем у дигитоксина. При назначении внутрь дигоксин начинает действовать через 1-2 ч, максимум действия через 3-6 ч, при внутривенном введении через 10-30 мин, достигая максимума через 3 ч, продолжительность действия 5-7 сут. Препараты сердечных гликозидов наперстянки шерстистой сходны по фармакологическому действию, побочным эффектам и имеют аналогичное применение при хронической сердечной недостаточности и тахисистолической форме фибрилляции предсердий. Парентеральные формы применяют при острой сердечной недостаточности.

Горицвет весенний (*Adonis vernalis* L.) содержит сердечные гликозиды цимарин и адонитоксин. По действию препараты адониса сходны с препаратами наперстянки, но уступают им по активности. Под влиянием горицвета усиливаются сердечные сокращения, замедляется пульс, вырастает диурез, исчезает одышка, спадают отеки. По сравнению с наперстянкой действие гликозидов горицвета отличается более быстрым наступлением эффекта и меньшей его продолжительностью. Они активны и при приеме внутрь, не вызывают кумуляции. На ЦНС оказывают успокаивающее действие. Настой травы горицвета в комбинации с натрия бромидом и кодеина фосфатом^{*} носит название микстуры Бехтерева[®], которую применяют как успокаивающее средство при нервных заболеваниях.

Боярышника плоды (*Crataegus oxyacantha* L.) содержат флавоно-иды, флавоновые гликозиды, каротиноиды, дубильные вещества и сахара. Они усиливают сокращение сердечной мышцы и понижают ее возбудимость, повышают чувствительность сердечной мышцы к действию сердечных гликозидов. Улучшают кровообращение в сосудах сердца и мозга, обладают антиаритмическим действием.

При взаимодействии с другими лекарственными средствами фармакодинамика сердечных гликозидов может существенно изменяться. Плазменная концентрация дигоксина увеличивается при одновременном приеме с амиодароном и индометацином. Диуретики, усиливающие выведение K⁺, при одновременном приеме с дигоксином повышают токсичность последнего. При одновременном приеме с антацидами нарушается всасываемость дигоксина.

17.1.2. Негликозидные кардиотонические средства

К негликозидным кардиотоническим средствам относят стимуляторы β_1 -адренорецепторов сердца (добутамин), стимуляторы дофаминовых рецепторов (допамин), ингибиторы фосфодиэстеразы, сенситайзеры кальция (от лат. *sensitivus* - чувствительный) (левосимендан).

Милринон ингибирует фосфодиэстеразу кардиомиоцитов, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ в миофибриллах, активации протеинкиназы и к открытию кальциевых каналов. Увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах усиливает сокращение миокарда, оказывает сосудорасширяющее действие, снижает ОПСС и постнагрузку. Вводят в/в (в течение 10 мин) нагрузочную дозу препарата, далее вводят поддерживающую дозу. Из побочных эффектов чаще возникает тромбоцитопения.

Левосимендан повышает чувствительность сократительных белков к кальцию, в период систолы препарат связывается с N-концевой частью тропонина С и повышает аффинитет к ионам кальция. Увеличение сократительной активности кардиомиоцитов происходит без увеличения

концентрации кальция. Препарат не влияет на расслабление желудочков, оказывает вазодилатирующее действие на артерии, включая коронарные и вены. Он увеличивает коронарный кровоток и улучшает перфузию миокарда. Значительно снижает циркулирующий уровень эндотелина-1, приводит к дозозависимому снижению АД в легочной капиллярной сети. Левосимендан обладает быстрым непродолжительным действием, поэтому вводят его в/в капельно. Гемодинамический эффект сохраняется до 7-9 сут, после 24 ч инфузии. При его применении в меньшей степени возникает риск развития аритмий. Применяют препарат при острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности. При применении могут возникать побочные эффекты: снижение АД, эстрасистолия, фибрилляция предсердий, тахикардия, ишемия миокарда, снижение гемоглобина, головокружение, головная боль, гипокалиемия, тошнота, рвота.

Данная группа средств не нашла широкого применения из-за частых отрицательных эффектов. Большинство из препаратов применяют для кратковременной терапии в скорой помощи, при острой сердечной недостаточности, острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, инфекционно-токсическом шоке.

Препараты

Список А

Строфантин К (*Strophantinum K*).

Высшие дозы для строфантина К для взрослых в вену: разовая - 0,0005 г, суточная - 0,001 г (0,05% раствор 1 и 2 мл).

Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,05 и 0,025% раствора. Дигоксин (*Digoxinum*).

Максимальная суточная доза при внутривенном введении: 1,5 мг (6 мл 0,025% раствора).

Форма выпуска: таблетки по 0,00025 г дигоксина.

Целанид* (*Celanidum*). Синоним: Изоланид^а.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,0005 г, суточная - 0,001 г.

Формы выпуска: для приема внутрь флаконы по 10 мл 0,05% раствора; ампулы по 1 мл 0,02% раствора.

Список Б

Коргликон* (*Corglyconum*).

Высшие дозы для взрослых в вену: разовая - 1 мл, суточная - 2 мл.

Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,06% раствора. Адонизид (*Adonisidum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 40 капель, суточная - 120 капель.

Форма выпуска: в склянках по 15 мл; таблетки по 0,00075 г

(0,75 мг).

Безрецептурный отпуск

Боярышника плоды (*Fructus Crataegi*)

Форма выпуска: плоды по 50, 75 и 100 г; таблетки для рассасывания;

порошок (фильтр-пакеты) по 1,5; 2,8; 3,0 г;

настойка (*Tincturae Crataegi*) во флаконах по 25, 50 и 100 мл;

экстракт сухой и жидкий (*Extractum Crataegi fluidum*) во флаконах по 25, 40 и 50 мл.

17.2. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аритмия (от греч. *a* - не, *rhythmos* - ритм) - изменение частоты и согласованности сокращений отделов сердца, возникающее в результате нарушения автоматизма, возбудимости и (или) проводимости в миокарде.

Антиаритмическими называют средства, которые препятствуют различным проявлениям аритмии, а также способствуют восстановлению нормального ритма сердечных сокращений.

Автоматизм - способность органов, отдельных клеток или тканей к ритмичной деятельности под воздействием импульсов, зарождающихся в тканях органов. Возбудимость - способность специализированной ткани (нервной, мышечной, железистой) отвечать на внутреннее или внешнее раздражение генерацией биоэлектрического импульса. Проводящая система сердца человека представлена совокупностью узлов автоматизма (синусно-предсердный и предсердно-желудочковый узлы), предсердно-желудочковым пучком (пучок Гиса) и проводящими миоцитами (волоконками Пуркинье) (рис. 17.2).

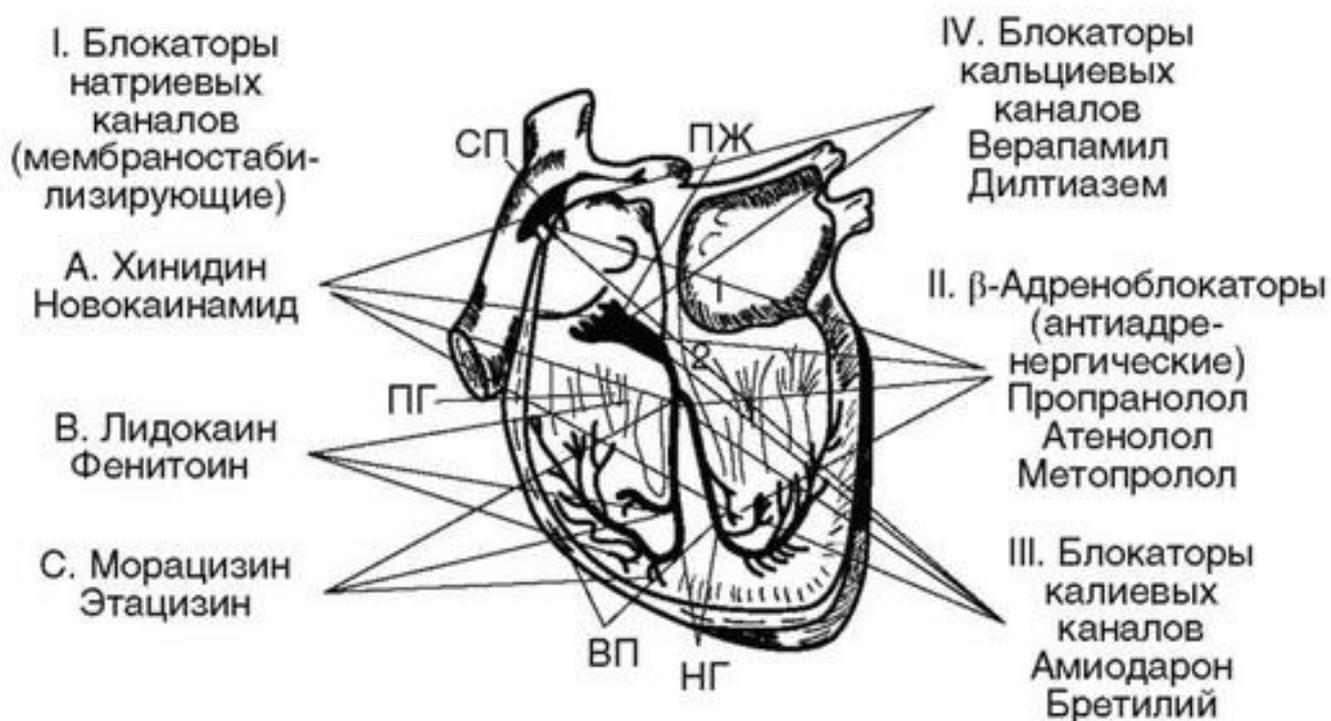


Рис. 17.2. Локализация действия антиаритмических средств: ПЖ - предсердно-желудочковый узел; СП - синусно-предсердный узел; ПГ - пучок Гиса; НГ - ножки пучка Гиса; ВП - волокна Пуркинье: 1 - предсердия, 2 - желудочки сердца

Вовлечение отделов сердца в согласованную ритмичную сократительную деятельность обеспечивает его система автоматизма. Клетки системы автоматизма самостоятельно генерируют возбуждение и регулируют его распространение на сократительный миокард. В основе возбуждения лежит трансмембранное перемещение ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Ведущим генератором (водителем) ритма сердца является группа клеток синусового узла. Частота возникновения потенциала действия в клетках синусового узла зависит от скорости диастолической деполяризации, величины порогового потенциала и потенциала покоя. При изменении и нарушении факторов и их показателей возникают аритмии сердца. Работа сердца также находится под управлением вегетативной нервной системы и уровня циркулирующих гормонов.

Нарушение возбудимости сердца, т.е. изменение способности миокарда отвечать генерацией импульса, проявляется экстрасистолией и пароксизмальной тахикардией. Нарушение проводимости (способности проводящей системы обеспечить распространение возбуждения по сердцу) проявляется блокадой сердца.

Блокада сердца - ухудшение или полная утрата способности того или иного отдела миокарда проводить возбуждение. Выделяют несколько видов блокады сердца, из которых основными являются внутрисердечная, внутрижелудочковая и предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная).

17.2.1. Проявления нарушений ритма сердца человека

Тахикардия (от лат. *tachis* - быстрый) - увеличение частоты сердечных сокращений до 100 в минуту и более. Причинами могут быть волнение, переживание, интоксикация, базедова болезнь.

Пароксизмальная тахикардия - очаговые нарушения функции автоматизма и возбудимости миокарда. Они представляют собой приступообразное нарушение ритма в виде коротких или длительных периодов резкого учащения сокращений сердца. Выделяют предсердную, желудочковую и смешанную формы. Приступы тахикардии, следующие один за другим, сопровождаются учащением пульса до 120-180 в минуту.

Брадикардия - замедление частоты сердечных сокращений менее 60 в минуту. Возникает в результате врожденных изменений и при приеме некоторых лекарственных средств (М-холиномиметиков, фторотанового наркоза и др.).

Экстрасистолия - форма нарушения ритма сердца (перебои в работе сердца), человек ощущает толчки с замиранием работы сердца. Экстрасистола - преждевременное (внеочередное), по отношению к основному ритму, сильное сокращение сердца. Экстрасистолия как болезненное состояние характеризуется появлением экстрасистол, наблюдают почти при всех видах органического поражения миокарда, а также расстройствах нервной и гуморальной регуляции сердца.

Фибрилляция - несинхронизированные сокращения отдельных миофибрилл. При патологии практически отсутствует сердечный выброс, и, если экстренно не нормализовать синхронный ритм, больной неминуемо погибает. При фибрилляции сердечной мышцы различают состояния трепетания и мерцания. Трепетание (от 220 до 350 сокращений в минуту) и мерцание (свыше 350 сокращений в минуту) представляют некоординированные беспорядочные сокращения отдельных участков предсердий или желудочков. Мерцательная аритмия - наиболее опасная форма «мерцания предсердий». Такие расстройства могут возникать при некоторых пороках сердца, кардиосклерозе, тиреотоксикозе, инфаркте миокарда, разного рода интоксикациях. При этом нарушается гемодинамическая функция сердца, его отделы превращаются в резервуары, наполненные кровью. Особенно опасна фибрилляция желудочков, при которой кровь из них поступает в аорту, и кровообращение прекращается.

При лечении различных форм аритмий используют лекарственные средства, относящиеся к разным фармакологическим группам. Так, при аритмиях, связанных с эмоциональным напряжением без серьезных заболеваний сердца, позитивный антиаритмический эффект могут оказывать успокаивающие (седативные) и анксиолитические средства. Антиаритмической активностью обладают вещества, действующие в области эфферентных нервных окончаний (М-холинолитики, адреномиметики и адре-ноблокаторы). Кроме того, антиаритмической активностью обладают некоторые местные анестетики, противоэпилептические средства, антагонисты кальция, препараты, содержащие ионы калия, и др.

Для лечения и профилактики нарушений ритма сердечных сокращений применяют следующие группы антиаритмических средств: мембраностабилизирующие средства; адrenoблокаторы; препараты, замедляющие реполяризацию; блокаторы медленных кальциевых каналов; дополнительные лекарственные средства.

17.2.2. Мембраностабилизирующие средства (блокируют быстрый вход Na^+ в клетку)

В механизме их действия ведущую роль играет влияние на клеточные мембраны в части транспорта через них ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . При этом наблюдают изменение деполяризации мембранного потенциала клеток миокарда и других электрофизиологических процессов в нем. Мембраностабилизирующие средства различают по силе, длительности действия и по влиянию на эффективный рефрактерный период (состояние понижения возбудимости мышечной ткани). Их подразделяют на подгруппы IA, IB, IC.

17.2.2.1. Класс IA

Препараты удлиняют рефрактерный период, пролонгируют реполяризацию.

Хинидиноподобные средства: хинидин (хинипэк*), прокаина-мид (новокаиномид*), дизанирамид (ритмилен, ритмодин).

Хинидиноподобные средства уменьшают скорость прохождения ионов натрия через натриевые каналы клеточной мембраны, замедляют проводимость по предсердиям, AV-узлу, пучку Гиса и волокнам Пуркинье, удлиняют эффективный рефрактерный период предсердий. При применении препаратов подавляется автоматизм синусового узла, эктопических водителей ритма и увеличивается порог фибрилляций миокарда желудочков. Хинидин и пропafenон, в отличие от других препаратов данной группы, уменьшают поступление ионов кальция в кардиомиоциты, проявляя слабое отрицательное инотропное действие. С целью замедления всасывания хинидина и поддержания равномерной концентрации в крови и для уменьшения побочных эффектов в организме выпускают специальные пролонгированные формы хинидина: Хинипэк*. Препараты данной группы принимают при профилактике и лечении аритмий, желудочковых тахикардий и экстрасисто-лий, мерцательной аритмии, трепетании предсердий. Побочные действия: аллергические реакции, диспепсические расстройства и угнетение работы сердечной деятельности при передозировке.

17.2.2.2. Класс IB

Укорачивают рефрактерный период, ускоряют реполяризацию.

Местные анестетики и препараты других групп: лидокаин (кси-каин*), тримекаин (мезокаин^o), бумекаин (пиромекаин*), фенитоин (дифенин*), мексилетин* (мекситил*, риталмекс*). Местные анестетики и другие средства из данной группы блокируют медленный ток ионов натрия в клетках миокарда и увеличивают проницаемость мембран для ионов калия. Продолжительность потенциала действия укорачивается, снижается скорость диастолической деполяризации в волокнах Пуркинье и в мышце желудочков, но не в синусо-предсердном узле. Подавляются эктопические очаги возбуждения. Основные показания к применению: желудочковые аритмии, аритмии, возникающие при инфаркте миокарда и после операций на сердце. Прием препаратов переносится хорошо, но иногда возникают неблагоприятные проявления: сонливость, головокружение, судорожные реакции и тахикардии.

17.2.2.3. Класс IC

Они значительно угнетают проводимость, незначительно влияют на рефрактерный период и реполяризацию. К ним относят морацизин, лаппаконитина гидробромид (аллапинин*), этацизин*, пропafenон, ритмонорм, флекаинид. Третья группа мембраностабилизирующих средств по

механизму действия близка к хиниди-ноподобным средствам, т.е. подавляют быстрый транспорт ионов натрия через натриевые каналы, действуют на водители ритма, AV-проводимость и желудочки. Препараты применяют при наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, трепетании и мерцании предсердий, а также при аритмиях на фоне инфаркта миокарда. Морацизин (этмозин*) обладает свойствами препаратов подгрупп 1А и 1В, М-холиноблокирующей активностью. Этацизин*, помимо антиаритмического действия, увеличивает коронарный кровоток, улучшает функциональное состояние зоны ишемии. Аллапинин* - алкалоид травы аконита (борца), основным действующим веществом является лаптаконитина гидробромид. Пропафенон, помимо антиаритмического действия, обладает слабой β -адреноблокирующей активностью и вагolitическими свойствами. Препарат имеет малую широту терапевтического действия, поэтому возможно возникновение тяжелой интоксикации. Побочные эффекты: запор, сухость во рту, головная боль, аллергические реакции, судороги, одышка, нарушение аккомодации.

17.2.3. Адреноблокаторы

Адреноблокаторы замедляют проводимость и увеличивают эффективный рефрактерный период. К ним относят селективные препараты: метопролол (спесикор[®], эгилок*), атенолол (тенормин[®]), пиндолол (вискен*); и неселективные: пропранолол (анаприлин*). Препараты группы β -адреноблокаторов устраняют аритмогенное влияние симпатoadренальной системы на проводящую систему сердца, уменьшая симпатическое влияние на автоматизм, внутрисердечную проводимость и возбудимость сердца, влияют на мембранные калиевые каналы и стабилизируют содержание ионов калия в миокарде. Препараты эффективны при наджелудочковых тахикардиях и после перенесенного инфаркта миокарда, так как снижают риск внезапной смерти.

17.2.4. Препараты, замедляющие реполяризацию

Препараты снижают проводимость, увеличивают эффективный рефрактерный период: амиодарон, бретилия тозилат, ква-тернидин*, соталол (соталекс). Лекарственные вещества, замедляющие реполяризацию, блокируют калиевые каналы мембран кардиомиоцитов, увеличивая продолжительность потенциала их

действия и проведение импульсов по проводящей системе сердца. Они оказывают незначительное влияние на сокращения миокарда и не влияют на силу сердечных сокращений; уменьшают потребность миокарда в кислороде. Амиодарон (кардиодарон*, кордарон*) неконкурентно блокирует α - и β -адренорецепторы, понижает автоматизм синусового узла, блокирует калиевые и натриевые каналы волокон Пуркинье, снижает проводимость. Амиодарон обладает отрицательным хронотропным и слабым отрицательным инотропным эффектом. Он является антагонистом глюкагоновых рецепторов миокарда. Уменьшает потребность миокарда в кислороде и приводит к отрицательному дромотропному эффекту. Бретилия тозилат (орнид*) ограничивает влияние катехоламинов на миокард, увеличивает продолжительность потенциала действия и замедляет реполяризацию. Кватернидин* угнетает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия и уменьшает выход калия из клетки. Соталол (соталекс*) неселективно блокирует β -адренорецепторы, калиевые каналы. Оказывает влияние на все отделы сердца. Препараты этой группы эффективны при желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолиях.

17.2.5. Блокаторы медленных кальциевых каналов

Они увеличивают эффективный рефрактерный период и значительно снижают проводимость в предсердно-желудочковом узле, мало влияя на волокна Пуркинье. Кардиоселективными

блокаторами потенциалзависимых кальциевых каналов, снижающими медленный вход внеклеточных ионов кальция, являются верапа-мил (изоптин*, финоптин*), дилтиазел (кардил*). Тормозя прохождение ионов кальция через мембраны кардиомиоцитов, они снижают сократимость миокарда и расширяют коронарные сосуды. При их применении возможны побочные эффекты: головная боль, головокружение, отеки, слабость и иные.

Дополнительные лекарственные средства, применяемые при аритмиях: сердечные гликозиды; препараты калия (аспаркам*, оротат калия*, панангин*); препараты метаболической терапии: трифосаденин (натрия аденозинтрифосфат*), инозин (рибоксин*), аденозина фосфат (аденокор[®]); препараты магния (магнерот*, калия и магния аспарагинат) и растительные препараты боярышника, валерианы и пустырника. При сравнении антиаритмической активности различных лекарственных препаратов необходимо в

каждом конкретном случае учитывать форму аритмии, особенности механизма их антиаритмического действия, а также сочетанные фармакологические свойства и нежелательные побочные эффекты.

Препараты

Список Б

Кинидин[®] (*Quinidinum*). Синоним: Хинидин (*Chinidium*). Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,1 и 0,2 г. Прокаинамид (*Procainamidum*). Синоним: Новокаинамид* (*Novocainamidum*). Формы выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; 10% раствор во флаконах по 10 мл и ампулах по 5 мл. Морацизин (*Moracizin*). Синоним: Этмозин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,25 и 0,1 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора.

Аймалин (*Ajmalinum*).

Синонимы: Аритмал[®], Гилуритмал[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,05 г; ампулы по 2 мл 2,5% раствора.

Этацизин* (*Aethacizinum*).

Форма выпуска: таблетки 0,05; ампулы по 2 мл 2,5% раствора. Мексилетин[®] (*Mexiletini hydrochloride*).

Формы выпуска: капсулы по 0,05 и 0,2 г; капсулы-депо по 0,36 г; 2,5% раствор в ампулах 10 мл. Амиодарон (*Amiodarone*). Синоним: Кордарон*.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; ампулы по 3 мл 5% раствора.

17.3. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ (ГИПОТЕНЗИВНЫЕ) СРЕДСТВА

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием среди сердечно-сосудистых патологий. Артериальная гипертензия - заболевание, включающее комплекс гемодинамических, метаболических и биохимических нарушений, происходящих в организме, она сопровождается, как правило, сужением артериол, в результате усиленного тонического сокращения гладких мышц стенок сосудов. Основным диагностическим признаком заболевания является повышенное АД, которое измеряют с 1905 г. звуковым методом по Короткову. Первое появление тона соответствует систолическому артериальному давлению (САД) или минутному объему сердца (МО). Момент полного исчезновения звуков - диастолическому артериальному давлению (ДАД) или общему периферическому сопротивлению (ОПС). Измеряемое артериальное давление обозначают в виде дроби АД = САД/ДАД или АД =

МО/ОПС. В феврале 1999 г. были опубликованы методические рекомендации ВОЗ/МОАГ (Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по проблемам артериальной гипертензии) по лечению артериальной гипертензии, где была дана новая классификация уровней и определений АД (табл. 17.1, показана в сокращении).

Таблица 17.1. Определения и классификация уровней артериального давления

Категория АД	Систолическое, мм рт.ст.	Диастолическое, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое - нормальное	130-139	85-89
Гипертензия, степень 1 (мягкая)	140-159	90-99
Гипертензия, степень 2 (умеренная)	160-179	100-109
Гипертензия, степень 3 (тяжелая)	≥180	≥110

По происхождению АГ разделяют на первичную и симптоматическую. Первичную АГ чаще называют эссенциальной. Эссенциальная гипертензия - самостоятельное заболевание, не связанное с каким-то конкретным заболеванием других органов, возникает у 20-30% населения в индустриально развитых регионах. Симптоматическая АГ - заболевание несамостоятельное, является лишь симптомом основного патологического нарушения (патологии почек, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринных, неврологических или психических нарушений).

Причины развития АГ окончательно не установлены, не определен пусковой механизм развития АГ. К развитию АГ приводит нарушение одного или нескольких звеньев в механизме регуляции АД. Общепризнанной считают неврогенную теорию возникновения АГ под влиянием неблагоприятных внешних факторов: отрицательных эмоций, конфликтных ситуаций, тяжелых психических травм и длительного нервного перенапряжения. В результате возникает нарушение внутренних факторов, регулирующих сосудистый тонус. Сосудодвигательные центры находятся в состоянии длительного перевозбуждения, что вызывает чрезмерное повышение тонуса сосудов на периферии и их спазм. Усиление секреции вазоконстрикторных (сосудосуживающих) БАВ (адреналина, норадреналина, вазопрессина) приводит к значительному увеличению активности симпатoadреналовой системы и к усилению сократимости миокарда. Среди многочисленных внешних факторов, приводящих к сбою в регуляции АД, необходимо выделить генетическую предрасположенность (наследственность), психоэмоциональный стресс, конституционную предрасположенность к избыточному весу, малоподвижный образ жизни, вредные привычки (алкоголь, курение, избыточное употребление поваренной соли) и прочие.

Факторы, поддерживающие и регулирующие нормальный уровень АД в организме, относят к внутренним. Их разделяют на прессорные (повышающие АД) и депрессорные (понижающие АД). Помимо симпатoadреналовой системы к прессорным факторам относят ренин-ангиотензиновую систему, систему прессорных простагландинов (PgA_2 , $PgF_2\alpha$) и гормонов (вазопрессин, эндотелин). К повышению АД может привести снижение депрессорных факторов: эндотелиального релаксирующего (NO), предсердного натрийуретического, калликреин-кининовой системы, депрес-сорных простагландинов (PgI_2 , PgE_2) и др. При АГ происходит дисбаланс этих систем на тканевом и клеточном уровне. В организме преобладают компоненты прессорных систем при низком уровне депрессорных факторов.

Антигипертензивными (гипотензивными) называют средства, которые понижают артериальное давление и применяют для лечения артериальной гипертензии.

Антигипертензивные средства воздействуют на патологически измененные физиологические механизмы регуляции АД и нормализуют одно или несколько звеньев, участвующих в контроле

поддержания нормального артериального давления. В настоящее время для лечения артериальной гипертензии применяют базовые фармакологические группы лекарственных средств: нейротроп-ные, воздействующие на вегетативную нервную систему; влияющие на гуморальную регуляцию сосудистого тонуса; изменяющие мышечный тонус сосудистой стенки (миотропные) и изменяющие объем циркулирующей крови (рис. 17.3).

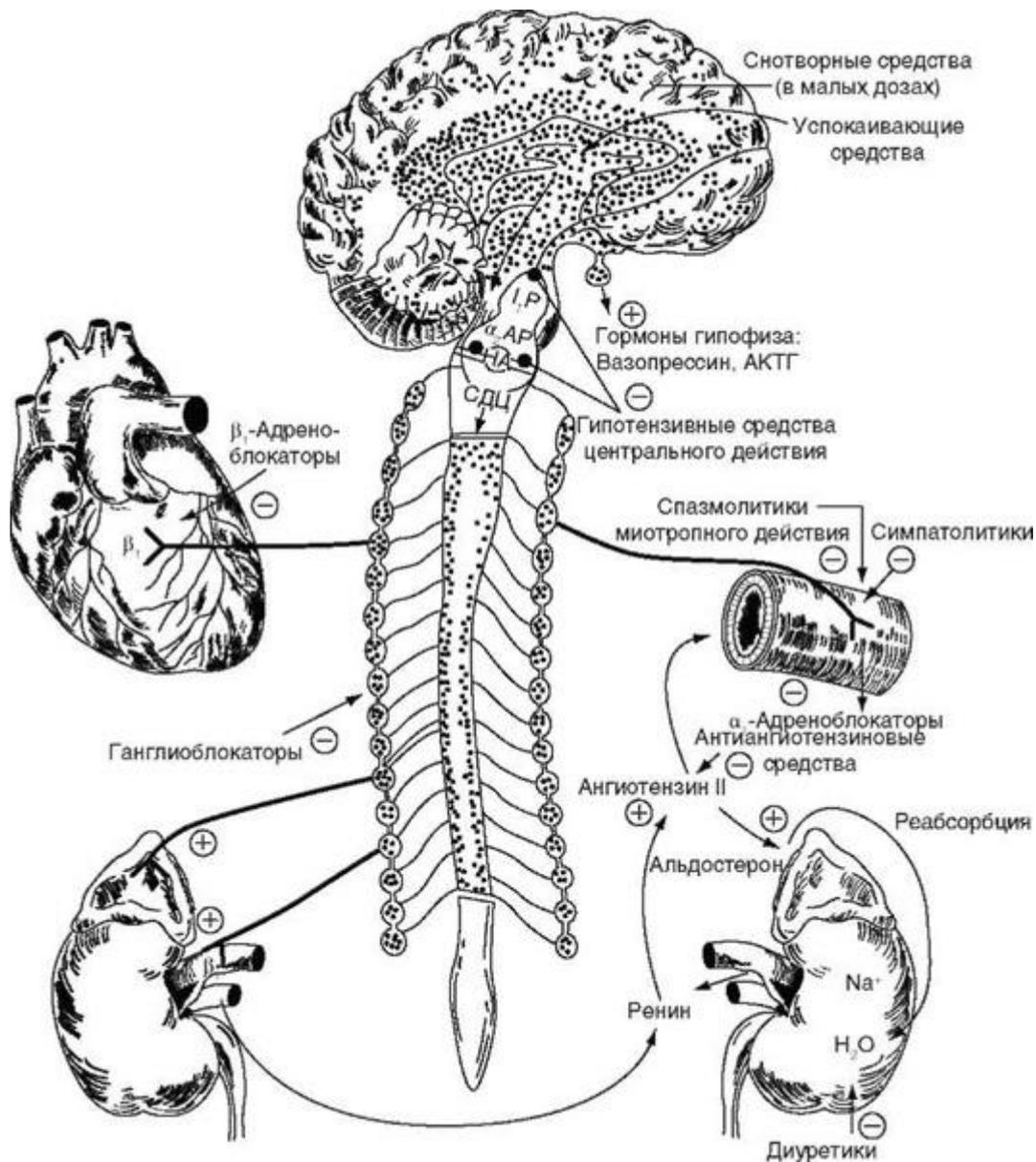


Рис. 17.3. Локализация действия гипотензивных средств: СДЦ - сосудодвигательный центр; α_1 , α_2 - α -адренорецепторы (АР); β_1 - β -адренорецепторы; I₁P - имидазолиновые рецепторы; «+» - повышение артериального давления; «-» - понижение артериального давления; НА - норадреналин; А - адреналин

К **нейротропным лекарственным средствам**, влияющим на вегетативную нервную систему, относят ЛС центрального механизма действия, понижающие возбудимость сосудодвигательного центра и угнетающие проведение сосудосуживающих импульсов через симпатическую нервную систему: агонисты α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин); селективный агонист имидазолиновых (I₁) рецепторов (моксонидин). Лекарственные средства, блокирующие периферическую симпатическую иннервацию: селективные блокаторы α_1 -адренорецепторов (празозин, доксазозин); неселективные блокаторы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (пропранолол, пиндолол, надолол и др.); кардиоселективные блокаторы (β_1) адренорецепторов (атенолол,

метопролол, талинолол, бисопролол, бетаксоллол, небиволол); «гибридные» блокаторы α_1 - и β_1 -, β_2 -адренорецепторов (лабетолол, карведилол, проксодолол); симпатолитики (резерпин - рауседил[®]) и его комбинированные препараты и ганглиоблокаторы (азаметония бромид).

Наиболее широкое применение в лечении артериальной гипертензии, особенно на ранних ее стадиях, когда сильно выражена повышенная активность симпатoadреналовой системы, нашли β -адреноблокаторы. Блокируя β -адренорецепторы сердца, препараты уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, уменьшают приток венозной крови к сердцу, тормозят секрецию ренина в почках, за счет ауторегуляторных механизмов понижают тонус сосудов и, в совокупности всех эффектов, понижают артериальное давление. Они особенно эффективны при АГ, сопровождающейся тахикардией, аритмиями или стенокардией. При их применении уменьшается частота тяжелых осложнений гипертонии (инфаркт миокарда и внезапная смерть). Для лечения АГ чаще используют кардиоселективные β -адреноблокаторы длительного действия (беталок ЗОК[®], бетаксоллол, бисопролол) и с вазодилатирующими свойствами (неби-волол, карведилол). Небиволол стимулирует выделение NO эндотелием сосудов, а карведилол оказывает блокирующее влияние на α_1 -адренорецепторы сосудов, приводя к снижению тонуса кровеносных сосудов. Побочные эффекты препаратов: брадикардия, сердечная недостаточность, повышение тонуса бронхов и периферических сосудов (свойственно в основном неселективным β -адреноблокаторам), усиление действия гипогликемических средств.

Блокаторы α -адренорецепторов не оказывают практического влияния на сократимость миокарда и функции почек, поэтому их можно использовать при почечной недостаточности. К ним относят празозин (минипресс[®]), доксазозин (кардура[®], тонокардин[®]), теразозин. Препараты избирательно влияют на тонус стенки кровеносных сосудов, расширяют периферические сосуды (артериолы, прекапилляры, вены) и улучшают периферическое кровоснабжение, понижая при этом общее периферическое сопротивление сосудов и АД. Хороший стойкий гипотензивный эффект развивается спустя месяц.

Препараты центрального действия клонидин (клофелин[®], гемитон[®]), гуанфацин (эстулик[®]), метилдопа (допегит[®]) оказывают прямое стимулирующее воздействие на пресинаптические α_2 -адренорецепторы в ядрах солитарного тракта сенсорной зоны продолговатого мозга и тормозят симпатическую активацию сосудодвигательного центра продолговатого мозга. В результате урежаются и ослабляются сокращения сердца, снижаются сердечный выброс, тонус периферического сосудистого сопротивления, приводящие к понижению артериального давления. После внутримышечного введения клонидина артериальное давление понижается через 15-20 мин, максимальный эффект достигается в течение часа и продолжается до 8 ч. При приеме клонидина внутрь $T_{1/2}$ = 12-16 ч, а при нарушении функции почек достигает 41 ч. Клонидин в основном применяют (в/в, в/м) для снижения артериального давления при гипертонических кризах, благодаря быстрому эффекту. При длительном применении возникает неприятный седативный эффект, сопровождающийся вялостью, сонливостью, невозможностью сосредоточиться и четко мыслить. Довольно часто возникают сухость во рту, атония ЖКТ с развитием запора и импотенции. При резком прекращении приемов препарата развивается выраженный синдром отмены, проявляющийся резким повышением АД, головной болью, тахикардией, потливостью, возможен гипертонический криз. Отмену препарата необходимо проводить постепенно в течение 7-10 дней, постепенно уменьшая дозу и заменяя другими антигипертензивными средствами. Клонидин потенцирует действие седативных средств, алкоголя (опасно одновременное применение со спиртными напитками), а при применении с дигоксином возможно возникновение атриовентрикулярной блокады. Препарат уменьшает продукцию внутриглазной жидкости, его используют для лечения глаукомы.

Антигипертензивным, но более продолжительным действием обладают препараты гуанфацин и метилдопа. Однако при резком прекращении приема гуанфацина синдром отмены выражен слабее и менее выражен седативный эффект, чем у клонидина. Препараты клонидин и гуанфацин также оказывают влияние на I₁-имидазолиновые рецепторы. Метилдопа - пролекарство, в организме превращается в α-метиладреналин (ложный медиатор), который стимулирует α₂-адренорецепторы. Длительное применение метилдопы вызывает привыкание, что снижает его эффективность.

Моксонидин (физиотенз*) обладает смешанным типом действия. Агонистическое действие проявляется в основном на ими-дазолиновые рецепторы, в меньшей степени на α₂-адренорецепторы в ЦНС и на периферии. Вызывая торможение высвобождения норадреналина, снижается активность сосудодвигательного центра, при этом уменьшается сердечный выброс, тонус кровеносных сосудов и АД. Снижается активность ренина, угнетается ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Максимальный эффект развивается через 4 ч, длится в течение суток. Побочные эффекты, особенно центральные, возникают реже, нет синдрома отмены и привыкания.

Снижение артериального и венозного давления может быть достигнуто блокированием передачи возбуждения на уровне симпатических ганглиев и уменьшением стимулирующего влияния симпатической иннервации на сердце и сосуды. К таким лекарственным средствам относят ганглиоблокаторы, с успехом применявшиеся с 1950-х годов и утратившие свое значение в наши дни из-за побочных явлений (выраженная ортостатическая гипотензия, тахикардия, нарушение аккомодации глаза и др.). Ганглиоблокаторы, блокируя Н-холинорецепторы симпатических ганглиев, делают их нечувствительными к потоку сосудосуживающих импульсов, идущих по преганглионарному волокну. Препараты обладают малой избирательностью действия, потому что блокируют не только симпатические, но и парасимпатические ганглии. Для систематического применения ганглиоблокаторы мало пригодны, их используют для лечения тяжелых форм АГ и при гипертонических кризах, требующих экстренного вмешательства, так как чем выше АД, тем сильнее они его понижают, действуя кратковременно. Продолжительность действия у азаметония бромид (пентамина*) составляет 3-4 ч, у гексаметония бензосульфат (бензогексоний*) продолжительность эффекта до 4 ч. Гипотензивный эффект тре-пирия йодид (гигроний*) развивается через 3 мин после введения и сохраняется 10-20 мин. Их используют для проведения регулируемой гипотензии при хирургических операциях и неотложной терапии (отек мозга и легких; гипертонический криз). Симпатолитики снижают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды, уменьшая выделение норадреналина из окончаний адренергических симпатических волокон. Резерпин (рауседил[®]) нарушает синтез норадреналина и его хранение. Понижение АД происходит, главным образом, за счет ослабления тонуса мелких артерий и снижения общего периферического сопротивления. Значительно снижается тонус вен, уменьшается поступление венозной крови к сердцу и уменьшается сердечный выброс. Гипотензивное действие развивается медленно, максимальный эффект наблюдают спустя 2 нед. Широкого применения в настоящее время не имеет. Резерпин, обладая выраженным успокаивающим действием и положительным влиянием на липидный и белковый обмен, часто используют в комплексной терапии, он входит в состав комбинированных гипотензивных средств (адельфан-эзидрекс*, бринердин*, кристепин* и др.). Среди побочных эффектов наблюдают ортостатическую гипотензию, головокружение, сонливость, угнетение ЦНС, заложенность носа, отеки, снижение либидо.

ЛС, понижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (понижают тонус гладких мышц резистивных сосудов), уменьшают ОПСС, мало влияя на величину МО и

частоту сердечных сокращений. Препараты ослабляют периферическую симпатическую активность, уменьшают секрецию альдостерона, повышают натрийурез и снижают отеки. Они не изменяют липидный состав плазмы крови, оказывают протективное воздействие на сосуды (устраняют эндотелиальную дисфункцию, повышают эластичность, снимают воспаление, понижают агрегацию тромбоцитов). К этой группе относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), нарушающие конверсию ангиотензина-I в ангиотензин-II (каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноп-рил, фозиноприл, рамиприл и др.); и блокаторы АТ₁-рецепторов, препятствующих действию ангиотензина-II на ангиотензиновые рецепторы (лозартан, ирбесартан, эпросартан, валсартан, телми-сартан и др.).

Ренин является протеолитическим ферментом, синтезируемым клетками юкстагломерулярного аппарата, расположенного в области сосудистого полюса (приносящих артериолах) почечного клубочка. Секреция ренина увеличивается при стимуляции центрального симпатического тонуса и стимуляции β₁-адреноре-цепторов. Поступая в кровоток, ренин взаимодействует с плазменным белком ангиотензиногеном, разрывает его пептидную связь, образуя неактивный ангиотензин-I. Под действием АПФ последний превращается в мощный сосудосуживающий фактор ангиотензин-II (АТII). Под влиянием АТII возрастает тонус гладких мышц артерий, артериол и вен, повышается венозный возврат крови к сердцу, увеличивается систолический объем, что приводит к повышению артериального давления. Одновременно АТII повышает продукцию альдостерона в клетках клубочковой зоны коры надпочечников, который увеличивает реабсорбцию натрия и воды и повышает объем циркулирующей крови, что увеличивает артериальное давление (рис. 17.4).

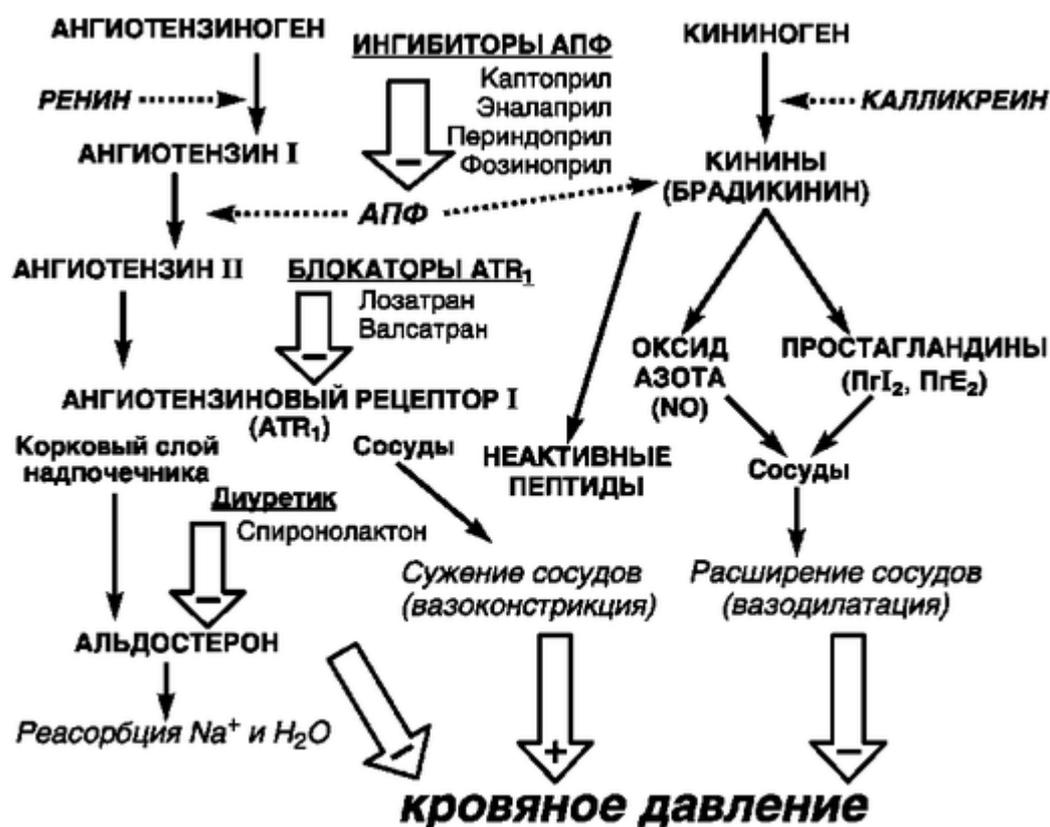


Рис. 17.4. Влияние лекарственных средств на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Именно поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) более эффективны при АГ с повышенным содержанием ренина в крови. Металлоорганический, содержащий ион цинка (Zn²⁺), фермент АПФ (киназа-II, дипептидил-карбок-сипептидаза) секретируется клетками

эндотелия сосудов и прикреплен к клеточной мембране. Препараты, относящиеся к группе ИАПФ, различаются по их связыванию с активным центром АПФ на три группы.

- Средства короткого действия (6-12 ч), содержащие сульфгидрильную группу - каптоприл (капотен*).
- Средства длительного действия (24 ч), содержащие карбоксильную группу - эналаприл (энап*, ренитек*, эднит*), перин-доприл (престариум*), рамиприл (тритаце*), спираприл (квад-роприл*), цилазаприл (инхибейс*).
- Средства сверхдлительного действия (36 ч), содержащие фос-финильную группу - фозиноприл (моноприл*, фозикард*).

Под влиянием ИАПФ периферические (резистентные) сосуды расширяются, уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, улучшается кровообращение в почках и малом круге и устраняются застойные явления на периферии большого круга кровообращения. Препараты восстанавливают эластичность сосудов, а при длительном применении уменьшают гипертрофию левого желудочка и увеличивают толерантность к физическим нагрузкам. Их гипотензивный эффект обусловлен не только снижением образования АПФ, но и предупреждением деградации брадикинина, продуцирующего из эндотелия NO и вазодилатирующие простагландины (Pgl₂, PGE₂). Одновременный прием этой группы препаратов с НПВС (диклофенак, ацетилсалициловая кислота) может укорачивать или уменьшать гипотензивный эффект. Длительность действия препаратов зависит от степени связывания с АПФ. Каптоприл, связываясь с ферментом на 60%, действует около 6-10 ч. Остальные препараты являются пролекарствами и в организме превращаются в активные метаболиты (эналаприл в эналаприлат, периндоприл в периндоприлат, фозиноприл в фози-ноприлат), которые обладают большим сродством с АПФ (90%), что позволяет увеличить продолжительность действия до 24 ч. Однако необходимо помнить, что у препаратов, по сравнению с каптоприлом, развитие эффекта увеличивается с 30 мин до 2 ч. Показания к применению ингибиторов АПФ: АГ и хроническая застойная сердечная недостаточность. Побочные эффекты характерны для всех препаратов данной группы. Наиболее частым проявлением побочных эффектов является развитие сухого непродуктивного кашля (20% случаев). Могут развиваться кожные высыпания, нейропения, гиперкалиемия, протеинурия. Крайне редко при первичном приеме может развиваться ангионевротический отек (внезапное нарушение глотания и дыхания, одутловатость лица, губ, рук), требующий отмены препарата и применения комплекса неотложной терапии.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов препятствуют взаимодействию АПФ со специфическими АТ₁-рецепторами различных тканей (корковое вещество надпочечников, мозг, сердце, легкие, почки, печень, гладкая мускулатура сосудов и др.). Препараты устраняют эффекты АПФ вне зависимости от того, где он образовался, в сосудах под действием АПФ или в тканях (сердце, легких, почках и др.) под действием химаза, протеаз. Существует несколько классификаций группы. По химической классификации их разделяют на тетразолные производные: лозартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан и нететразольные-телмисартан. По механизму связывания с АТ₁-рецепторами их различают на препараты обратимого типа действия и необратимого типа действия. Обратимо связывается конкурентный антагонист рецепторов (АТ₁) лозартан (коза-ар*, вазотенз*), эпросартан (теветен*), а необратимо связываются неконкурентные антагонисты: валсартан (диован*), ирбесартан (апровель*), кандесартан. В результате действия препаратов понижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предотвращается неблагоприятное влияние АПФ на сосудистый тонус, снижается повышенное АД, уменьшается ОПСС, снижается активность симпатической нервной системы и подавляется высвобождение альдостерона. Гипотензивный эффект при длительном лечении сохраняется до 24 ч. Показания к применению такие же, как и у ИАПФ. Препараты не влияют на уровень брадикинина и вызывают

меньше побочных эффектов (головокружение, усталость, аллергические реакции и кашель - 1%), по сравнению с ИАПФ.

Диуретические (мочегонные) средства изменяют объем циркулирующей крови и регулируют водно-солевой обмен. Наиболее часто используют тиазидовые и тиазидоподобные диуретики - гидрохлоротиазид (дихлотиазид*), хлорталидон (оксодолин*), индапамид (арифон*), клопамид[®] (бринальдикс[®]). Механизм гипотензивного действия тиазидовых мочегонных средств состоит в уменьшении реабсорбции (обратного всасывания) ионов натрия и воды в почках, что приводит к усилению их выведения из организма (натрийуретическое и диуретическое действие). Диуретические средства - самая эффективная группа лекарственных средств при мягкой эссенциальной гипертензии. Вначале объем плазмы крови понижается, а при длительном применении восстанавливается (нормализуется), при этом уменьшается внеклеточная жидкость и устраняются отеки. Тиазидовые диуретики воздействуют на начальный сегмент дистальных извитых канальцев нефрона, где реабсорбируется до 8% Na⁺. При применении тиазидовых диуретиков необходим контроль за уровнем мочевой кислоты, липидов (возрастает уровень общего холестерина и триглицеридов) и глюкозы (изменяется метаболизм). Побочные эффекты: гипока-лиемия, гипонатриемия, повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови (гиперурикемия), гипергликемия, тошнота, диарея и слабость. Наиболее эффективным диуретическим средством, обладающим меньшими побочными осложнениями для лечения АГ, является индапамид (арифон*). Выраженный гипотензивный эффект развивается постепенно и стойко, удерживается при ежедневном приеме 1 таблетки препарата в течение 3 мес ($T_{1/2} = 18$ ч). Препарат не воздействует на ритм и внутрижелудочковую проводимость, не влияет на функцию почек и липидный обмен. При длительном применении уменьшает массу левого желудочка, что особенно ценно для профилактики осложнений, вызываемых гипертонией.

Калийсберегающие диуретики препятствуют реабсорбции Na⁺ в собирательной трубке дистального отдела нефрона, удерживая при этом в организме ионы K⁺. Калийсберегающие диуретики - спиронолактон (верошпирон*, альдактон*), триамтерен. По механизму действия препараты подразделяют на две подгруппы. Спиринолактон является конкурентным ингибитором гормона надпочечников альдостерона, его мочегонный эффект развивается спустя несколько часов ($T_{1/2} = 13-21$ ч), а выраженный максимальный эффект через 3-5 сут. Триамтерен ингибирует вход Na⁺ в клетку, начало эффекта развивается через 2-3 ч и достигает максимума через 7-9 ч. Побочные эффекты: гиперкалиемия, импотенция, гинекомастия, головная боль, диарея и иные.

Петлевые диуретики - фуросемид (лазикс*), этакриновая кислота (урегид*) - оказывают сильный, быстрый и непродолжительный диуретический эффект, их используют при urgentных состояниях (гипертонический криз, почечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность). При в/в введении фуросемида действие начинается через 10-15 мин и продолжается до 3 ч. Несколько продолжительнее действует этакриновая кислота, до 7 ч.

Антигипертензивные средства миотропного действия. Уровень АД можно регулировать, изменяя тонус периферических сосудов. Расширяя кровеносные сосуды, снижается ОПСС, понижается АД. В норме тонус кровеносных сосудов зависит от нервных и гуморальных факторов, но можно его изменять, воздействуя на эндотелий сосудов препаратами, обладающими вазодилатирующими или вазоконстрикторными свойствами.

ЛС, изменяющие мышечный тонус сосудистой стенки и обладающие вазодилатирующими свойствами, классифицируют на антогонисты кальция, блокирующие медленные кальциевые каналы (нифедипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин, дилтиазем); активаторы калиевых каналов (миноксидил); донаторы оксида азота (натрия нитропруссид, гидралазин, молсидомин);

периферические вазодилататоры - бендазол (дибазол*), дротаверин (но-шпа*), папаверин, магния сульфат и препарат сложного состава папазол.

Антагонисты кальция. Препараты блокируют прохождение кальция внутрь клетки, являются конкурентными антагонистами в отношении потенциалзависимых медленных кальциевых каналов L-типа. Кальциевые каналы расположены в гладкомышечных клетках сосудов, миофибриллах и проводящей системе сердца, скелетных мышцах, в бронхиальных мышцах и других органах, поэтому препараты оказывают многочисленные фармакологические эффекты (рис. 17.5). Наиболее выражены антигипертензивное, антиаритмическое, антиангинальное действия; слабо выражены антиатеросклеротический, антиагрегантный, бронхолитический и токолитический эффекты. По химической структуре антагонисты кальция относят к разным группам. Верапамил (изоптин*) является производным фенилалкиламина, дилтиазем (диазем*, кардил*) - производное бензодиазепина, а остальные препараты являются производными 1,4-дигидропиридина: нифедипин (кор-дафен*, кордипин*, адалат*), амлодипин (норвакс*), лацидипин, фелодипин (плендил*). Производные дигидропиридина обладают выраженным миотропным вазодилатирующим эффектом. При действии этой группы препаратов происходит дилатация периферических сосудов, снижается ОПСС и АД. Иногда возникает незначительное рефлекторное учащение сердечных сокращений. Однако они практически не обладают антиаритмическим эффектом и в меньшей степени блокируют агрегацию тромбоцитов. Нифедипин обладает короткой продолжительностью действия (6- 8 ч), что обуславливает его неоднократный прием в течение суток. Продолжительность действия увеличивают за счет применения пролонгированных (ретардных) форм с дозозависимым замедленным высвобождением, обеспечивающим создание постоянного во времени терапевтического эффекта. В последнее время при создании препаратов антагонистов кальция второго поколения были использованы новые действующие вещества: фелодипин, амлоди-пин, лацидипин, обладающие высокоспецифическим длительным эффектом на сосуды в течение суток (24 ч). Побочные эффекты производных 1,4-дигидропиридина: покраснение кожи лица и верхней части плечевого пояса, внезапно появляющаяся тахикардия, пастозность (отечность) на лодыжках и голенях, тошнота.

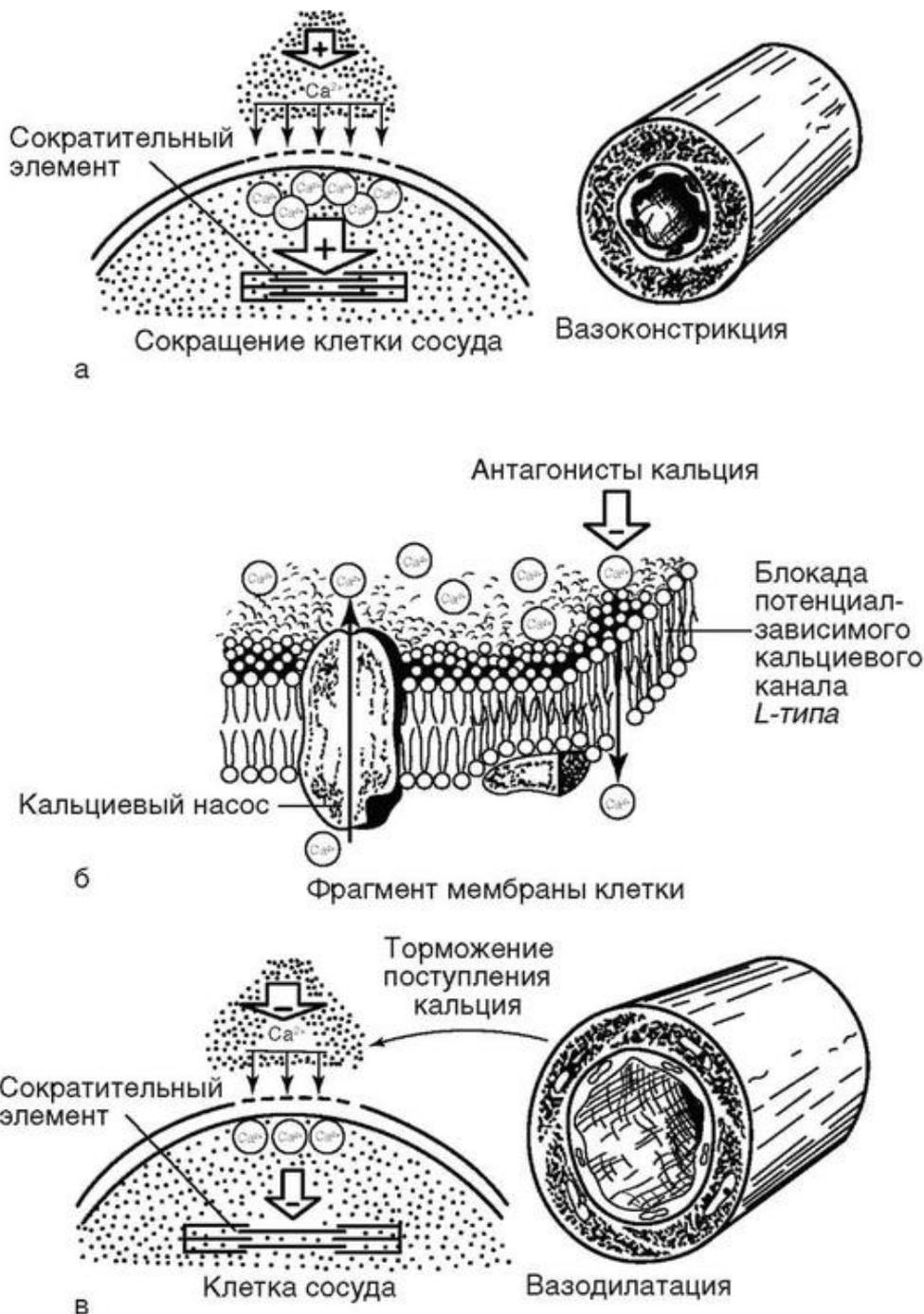


Рис. 17.5. Механизм гипотензивного действия вазоселективных антагонистов кальция: а - физиологические эффекты при гипертонической болезни; б - механизм действия антагонистов кальция; в - фармакологический эффект антагонистов кальция

Верапамил и дилтиазем в качестве гипотензивных средств используют реже, так как они обладают выраженными антиаритмическим и антиангинальным эффектами. При их назначении ослабевают и снижаются частота сокращений сердца, потребность миокарда в кислороде и удлиняется эффективный рефрактерный период. Замедление работы сердца приводит к умеренному расширению артериальных сосудов и снижает артериальное давление. Основными побочными эффектами являются сердечная недостаточность, брадикардия, усталость и слабость, мышечные судороги и аллергические реакции.

Активаторы калиевых каналов - миноксидил (регейн*). Миноксидил открывает калиевые каналы и увеличивает выход калия из клетки, что создает гиперполяризацию клеточной мембраны и снижает поступление кальция внутрь клетки. Тонус гладкомышечных клеток сосудов

уменьшается, расширяются артериолы и незначительно вены, артериальное давление снижается. Миноксидил применяют при всех формах гипертонической болезни. Гипотензивный эффект развивается спустя 30 мин и продолжается 24 ч, у некоторых больных эффект сохраняется до 3 сут. Препарат не получил широкого практического применения вследствие многочисленных побочных эффектов (головная боль, тахикардия, аритмии, приступ стенокардии, сердечная недостаточность, отеки, аллергические реакции), но его используют при тяжелых формах артериальной гипертензии.

Донаторы оксида азота - натрия нитропруссид, гидралазин (апрессин*), молсидомин (корватон*). К донаторам оксида азота относят ЛС, имеющие в молекуле группу NO (оксида азота), высвобождающуюся при применении натрия нитропруссида, молси-домина, нитроглицерина, изосорбида динитрата, и препараты, способные накапливать NO на внутренней поверхности сосудов - гидралазин, небивалол (небилет*). Донаторы оксида азота оказывают прямое спазмолитическое действие на миофибриллы резистивных артериол (мелких артерий), изменяя тонус емкостных сосудов (венул). Уменьшается общее периферическое сопротивление и понижается артериальное давление. По специфичности действия на сосуды вазодилаторы подразделяют на артериолярные и смешанные. К артериолярным вазодилаторам относят гидралазин, диазоксид^а. Они избирательно воздействуют на артериолы, не изменяя емкость венозных сосудов; увеличивают частоту и силу сердечных сокращений, повышают потребность миокарда в кислороде и активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Основные нежелательные побочные эффекты: усиление стенокардии, тахикардия, задержка натрия и воды, отеки, головная боль, боль в области сердца и аллергические реакции.

Натрия нитропруссид и изосорбида динитрат - смешанные вазодилаторы. Расширяя артериолы, вены, мелкие вены и артерии, они уменьшают венозный возврат к сердцу и понижают потребность миокарда в кислороде. При этом уменьшается нагрузка на сердце и понижается артериальное давление. Натрия нитропруссид оказывает сильный, быстрый и непродолжительный гипотензивный эффект. Действие развивается в первые 5 мин и прекращается через 10-15 мин, поэтому его применяют при гипертонических кризах, гипертензии, осложненной острой сердечной недостаточностью, для управляемой гипотензии при хирургических вмешательствах. Он эффективен только при в/в введении, при приеме внутрь гипотензивного действия не оказывает. Препарат необходимо вводить с осторожностью и под контролем АД, во избежание развития ортостатической гипотензии, головокружения, тахикардии, потери сознания.

Периферические вазодилаторы - бендазол (дибазол*), дроптаверин (но-шпа*), папаверин и препарат сложного состава папазол*. Бендазол расширяет кровеносные сосуды, оказывая спазмолитическое и гипотензивное действие. Применяют его при обострениях гипертонической болезни и гипертонических кризах, как спазмолитик при спазмах гладкой мускулатуры. Иногда его используют при нервных болезнях, остаточных явлениях полиомиелита и воспалении лицевого тройничного нерва. Бендазол обладает «мягкой» иммуномодулирующей активностью. В последнее время препарат стали широко использовать в качестве профилактического средства для повышения общей резистентности (сопротивляемости) организма в период массового заболевания вирусными инфекциями. Классическими спазмолитиками миотропного действия считают папаверин и дроптаверин (но-шпа*). Ингибируя фосфодиэстеразу, они накапливают цАМФ, что приводит к нарушению сократительной активности гладких мышц. Препараты используют при спазмах гладких мышц различных гладкомышечных органов или для профилактики приступов стенокардии и гипертензии.

Магния сульфат является спазмолитиком миотропного действия и оказывает выраженный гипотензивный эффект. Ионы магния являются антагонистами ионов кальция. При

парентеральном введении магния сульфат оказывает дозозависимое действие на ЦНС, обладая успокаивающим эффектом, снотворным, противосудорожным, а также понижает возбудимость дыхательного центра. Препарат применяют осторожно, опасаясь угнетения дыхания, при гипертонических кризах, эклампсии (поздний токсикоз беременных, сопровождающийся судорогами и повышением АД).

Наиболее выраженного действия по силе и длительности снижения артериального давления достигают одновременным применением нескольких гипотензивных средств с различным механизмом действия, для получения потенцированного эффекта. В настоящее время для лечения артериальной гипертензии выпускают и широко используют готовые комбинированные препараты: адельфан-эзидрекс* (резерпин + гидралазин + гидрохлортиазид), трирезид К^р (резерпин + гидралазин + гидрохлортиазид+калия хлорид), триампур композитум* (триамтерен + гидрохлортиазид), капозид* (каптоприл+ гидрохлортиазид), гизаар* (лозартан + гидрохлортиазид), вискалдикс* (пиндолол + клопамид), папазол* (бендазол + папаверин) и многие другие.

Препараты

Список Б

Клонидин (*Clonidine*). Синонимы: Клофелин*, Гемитон[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,000075 и 0,00015 г; ампулы по 1 мл 0,01% раствора; глазные капли по 0,125, 0,25 и 0,5% раствора.

Гидралазин (*Hydralasinum*). Синоним: Апрессин*.

Формы выпуска: таблетки, драже по 0,025 и 0,01 г. Резерпин (*Reserpinum*). Синоним: Рауседил[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 мг; 0,1 и 0,25% раствор в ампулах по 1 мл.

Эналаприл (*Enalapril*). Синонимы: Эналакор[®], Энап*.

Формы выпуска: таблетки по 0,0025, 0,005, 0,01 и 0,02 г. Каптоприл (*Captopril*). Синонимы: Капотен*.

Формы выпуска: таблетки по 0,0125, 0,025, 0,05, 0,1 г.

Периндоприл (*Perindopril*).

Синоним: Престариум*.

Формы выпуска: таблетки по 0,002, 0,004 г.

Фозиноприл (*Fosinopril*)

Синоним: Моноприл*.

Формы выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 г.

Лозартан (*Losartanum*).

Синоним: Козаар.

Формы выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г; капсулы по 0,1 г. Нифедипин (*Nifedipine*).

Синонимы: Адалат*, Кордафен*, Коринфар*, Фенигидин*. Формы выпуска: таблетки и капсулы по 0,005, 0,01 и 0,02; таблетки ретард по 0,01, 0,02, 0,04 г. Амлодипин (*Amlodipine*). Синоним: Норваск*.

Формы выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01 г. Натрия нитропруссид (*Natrium nitroprussid*). Синоним: Нанипрус^с.

Формы выпуска: ампулы по 0,025 и 0,05 г (растворяют перед употреблением).

Молсидомин (*Molsidominum*).

Синоним: Корватон^{*}.

Формы выпуска: таблетки по 0,002 г, пролонгированные формы по 0,004 и 0,008 г.

Бендазол (*Bendazol*). Синоним: Дибазол^{*}.

Формы выпуска: таблетки по 2, 3, 4 мг, 0,02; ампулы по 1, 2 и 5 мл 0,5 и 0,1% раствора.

Магния сульфат (*Magnesii sulfas*).

Формы выпуска: ампулы по 5, 10, 20 мл 20 или 25% раствора.

17.4. АНТИГИПОТЕНЗИВНЫЕ (ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ) СРЕДСТВА

Антигипотензивными (гипертензивными) называют средства, которые повышают артериальное давление.

Для повышения АД используют препараты, обладающие сосудосуживающим (вазоконстрикторным) действием и гипертензивным эффектом. Артериальное давление напрямую связано с работой сердца и ОПСС. Основными препаратами, преимущественно повышающими тонус периферических сосудов, являются адреномиметические средства: фенилэфрин (мезатон^{*}), мидодрин (гутрон^{*}), эфедрин (см. Адренергические средства) и ангиотензи-намид, представляющий амид естественного прессорного фактора АТII. Ангиотензинамид, главным образом, связывается с ангио-тензиновыми рецепторами артериол, сужение которых приводит к повышению артериального давления. Ангиотензинамид оказывает прямое стимулирующее влияние на продукцию альдостерона, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды и, как следствие, к повышению объема циркулирующей крови. Препарат не оказывает прямого влияния на сердце и его кровоснабжение. Гипертензивный эффект ангиотензинамида сильный, быстрый и непродолжительный. Применяют гипертензивные лекарственные средства при состояниях, сопровождающихся падением артериального давления: артериальная гипотензия, шоковые состояния, коллапс, кома и т.п. При остром снижении артериального давления одновременно с гипертензивными препаратами можно также применять кардиотонические средства: сердечные гликозиды, допамин (дофамин^{*}), добутамин, изопреналин. При хронических формах гипотензий применяют препараты, стимулирующие сосудодвигательный центр в центральной нервной системе: кофеин, кордиамин^{*}, камфору и другие, а также общетонизирующие препараты (адаптогены): женьшень, элеутерококка экстракт^{*}, заманиху, лимонника китайского плоды и их аналоги.

Препараты

Список Б

Ангиотензинамид (*Angiotensinamide*).

Форма выпуска: герметически закрытые флаконы по 0,001 г.

17.5. СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) (коронарная болезнь сердца) - патологический процесс, вызванный недостаточностью коронарного кровообращения, развивается в результате

нарушения равновесия между потребностью миокарда в кислороде и питательных веществах и уровнем их доставки кровью.

Главная причина ИБС - атеросклероз коронарных артерий, приводящий к сужению (стенозу) их просвета. В норме сосуды реагируют расширением и увеличением объемного кровотока. Стенозированные атеросклеротическими бляшками венечные артерии теряют эластичность, способность к расширению в ответ на физические и эмоциональные нагрузки, что уменьшает прохождение крови через пораженные сосуды - возникает синдром обкрадывания ишемизированного участка.

У 95% больных ИБС в сосудах сердца определяют атеросклеротические изменения. Около 2/3 случаев смерти среди сердечнососудистых заболеваний занимает ИБС. Факторами риска, способствующими развитию ИБС, являются малоподвижный образ жизни и избыточная масса тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет, высокое содержание холестерина в крови (дислипидемии), курение и др.

Для ИБС характерно длительное прогрессирующее течение, которое проявляется приступами стенокардии (грудной жабы - *Angina pectoris*), поэтому средства, применяемые для ее лечения, называют антиангинальными. При стенокардии характерны резкие боли в области сердца с иррадиацией в левую руку. Иногда быстрое прекращение коронарного кровотока возникает в результате стрессовой ситуации или закрытия венечной артерии тромбом. Различают острую ишемическую болезнь (инфаркт миокарда) и хроническую ишемическую болезнь (стенокардию, коронарокардиосклероз). Стенокардию, в свою очередь, подразделяют на стенокардию покоя и напряжения, а по характеру течения она бывает стабильной и нестабильной.

17.5.1. Средства для лечения стенокардии (антиангинальные лекарственные средства)

Антиангинальными называют средства, которые увеличивают снабжение миокарда кислородом, уменьшают сократимость миокарда, тем самым уменьшая потребности его в кислороде, снижая преднагрузки и постнагрузки на сердце.

Снижения преднагрузки на сердце достигают расширением периферической емкости сосудов (вен) и уменьшением притока крови к сердцу. Снижения постнагрузки на сердце достигают расширением резистивных сосудов (артерий) и облегчением насосной функции сердца.

Антиангинальные средства

- Органические нитраты и нитриты: нитроглицерин и его пролонгированные формы, изосорбида динитрат и его пролонгированные формы.
- β -Адреноблокаторы: пропранолол, атенолол, метопролол и др.
- Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция): нифе-дипин (фенигидин*), верапамил (изоптин*), дилтиазем и др.
- Другие антиангинальные препараты: молсидомин, амиодарон (кордарон*).
- Вспомогательные препараты:
 - препараты метаболической терапии, нормализующие обменные процессы в миокарде: рибоксин*, триметазидин (предуктал*), витаминные препараты (В₁, В₆, В₁₂, Е);
 - препараты калия: аспаркам*, оротат калия*, панангин*, калия и магния аспарагинат, магнерот*;
 - антиагреганты: дипиридамол (курантил 25*), кислота ацетилсалициловая и др.;
 - антиатеросклеротические средства, антикоагулянты и др.

17.5.1.1. Нитраты и нитриты

Антиангинальное действие нитратов объясняют их способностью расширять венозные сосуды и, устраняя спазм, перераспределять коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка миокарда.

Вазодилатирующий эффект объясняют расслаблением гладкой мускулатуры сосудистой стенки под влиянием оксида азота, высвобождающегося из этих соединений.

Под влиянием нитратов уменьшается приток крови к сердцу, конечное диастолическое давление в левом желудочке и снижается потребность миокарда в кислороде.

Нитраты расширяют пораженные атеросклерозом сосуды и не пораженные атеросклерозом сосуды, а также коллатеральные сосуды. В результате увеличиваются просвет коронарных артерий и коронарный кровоток. Препаратам присуща также анти-

ромбоцитарная активность, проявляющаяся в снижении агрегации (склеивании) тромбоцитов и адгезии (прилипания к стенке). Нитраты улучшают реологические свойства крови.

В настоящее время существует большое количество препаратов и лекарственных форм нитратов и нитритов, различающихся по длительности действия. К лекарственным формам нитратов относят оральные, которые проникают в кровоток через слизистую оболочку ротовой полости; сублингвальные (под языком) - таблетки, капсулы нитроглицерина и изосорбида динитрата; транс-буккальные (за щекой) - тринитролонг* и др.

Пероральные пролонгированные формы нитроглицерина и изосорбида: сустак-мите*, сустак форте*, нитронг форте*, нитро-кор*, Нитро Мак Ампулы*, изокет*, кардикет*, Изо Мак[®] и др. В зависимости от содержания препарата продолжительность действия до 1 ч, а пролонгированных - от 1 до 6 ч.

Трансдермальные мази, пластыри, диски обеспечивают лечебный эффект до 24 ч в зависимости от лекарственной формы и способов применения (депонит 10*, нитроперкутен ТТС* и др.).

Инъекционные лекарственные формы (1% раствор нитроглицерина в изотоническом растворе декстрозы (глюкозы*), инфузионные растворы, содержащие 0,005 нитроглицерина в ампулах, выпускают под торговым названием Нирмин[®]).

Основным средством для купирования приступа стенокардии является нитроглицерин. Его принимают под язык в виде 1% спиртового раствора (3 капли), а также в форме сублингвальной таблетки (0,5 мг). Эффект развивается быстро, через 2-3 мин и продолжается около 30 мин. Если от первоначальной дозы боль не прекращается, то прием повторяют. При ликвидации приступа может быть использована суточная доза: 16 капель спиртового раствора, 6 таблеток или капсул нитроглицерина (0,5 мг), которые следует раскусить и держать под языком. Масляный раствор, введенный орально, всасывается в кровь и оказывает быстрое антиангинальное действие.

Тринитролонг* - пролонгированная форма нитроглицерина, представляет полимерную пленку с содержанием 1 или 2 мг нитроглицерина. При держании во рту эффект наступает быстро, продолжается в течение 3 ч. Применяют тринитролонг* в основном для предупреждения приступов.

Для предупреждения приступов стенокардии выпущены пролонгированные микрокапсулированные формы таблеток нитро-

глицерина (сустак форте*, нитронг форте*). Их не используют для купирования приступа, так как они медленно отдают нитроглицерин (через 10-15 мин). Их принимают внутрь, не разжевывая, за 30-60 мин до еды 1-3 раза в день в течение длительного времени (недели, месяцы). Сустак и

нитронг выпускают в двух формах: таблетки мите* содержат 2,6 мг, форте* - 6,4 мг нитроглицерина.

Для всех препаратов этой группы характерны побочные эффекты: гиперемия (покраснение) лица, головная боль, головокружение, тахикардия. У некоторых больных развивается гипотензия, предобморочное состояние или обморок. Сублингвальные формы нитроглицерина могут вызвать брадикардию или гипотензию. При применении нитратов и нитритов может развиваться толерантность (привыкание) и синдром отмены, который возникает при быстром выведении препарата из организма. Для синдрома отмены характерно возникновение новых приступов стенокардии, особенно в ночное время, и усугубление ишемии миокарда, чаще в утренние часы.

17.5.1.2. Средства, действующие на адренорецепторы сердца

Препараты селективно (β_1 -) и неселективно блокируют (β_1 - и β_2 -) адренорецепторы. Урежая и ослабляя сокращения сердца, они уменьшают потребность его в кислороде и создают условия для перераспределения кровообращения по коронарным сосудам, увеличивая его в очаге ишемии. Блокируя отрицательное действие эпинефрина на миокард, они уменьшают размеры области инфаркта. Подробная характеристика группы препаратов представлена в разделе «Адреноблокаторы».

17.5.1.3. Блокаторы кальциевых каналов L-типа

К средствам этой группы относят верапамил (изоптин[®]), нифе-дипин (коринфар*, кордафен*, фенигидин*), дилтиазем, амлоди-пин (норваск*) и др. Они тормозят проникновение ионов кальция в миофибриллы, что приводит к уменьшению расщепления в них АТФ, ограничению использования кислорода и их расслаблению. При недостатке ионов кальция гладкие мышцы коронарных сосудов расслабляются и просвет их увеличивается. При брадикардии и гипотонии препараты противопоказаны. Весьма осторожно и в малых дозах их можно применять при тахикардии в сочетании с β -адреноблокаторами.

17.5.1.4. Другие антиангинальные средства

В настоящее время предложено много антиангинальных препаратов, но все они уступают по лечебной и профилактической активности нитратам. Молсидомин по механизму действия близок к нитратам. Его антиангинальный эффект связан с образованием оксида азота. Он снижает потребность миокарда в кислороде, расширяет венозные сосуды, крупные коронарные артерии и понижает общее периферическое сопротивление, тормозит агрегацию тромбоцитов. Действие препарата при приеме внутрь проявляется через 15-20 мин и продолжается 5-7 ч.

Валидол* - маслянистая жидкость 25% раствора ментола в ментилизованерате. Принимают сублингвально по 4-5 капель на небольшом кусочке сахара или в виде 1-2 таблеток (в 1 таблетке 0,06 г, что соответствует 3 каплям), капсул по 0,05 (0,1) при приступах стенокардии до полного рассасывания. Ментол раздражает рецепторы слизистой оболочки в подъязычной области. Эффективность при стенокардии низкая.

17.5.1.5. Кардиопротекторные средства

Они повышают устойчивость кардиомиоцитов к ишемическим повреждениям, нормализуя метаболические процессы, гомеостаз. К ним относят триметазидин (предуктал*, триметазид*). Препарат оказывает антиангинальное, кардиодилатирующее, антигипоксическое и гипотензивное действия (рис. 17.6).

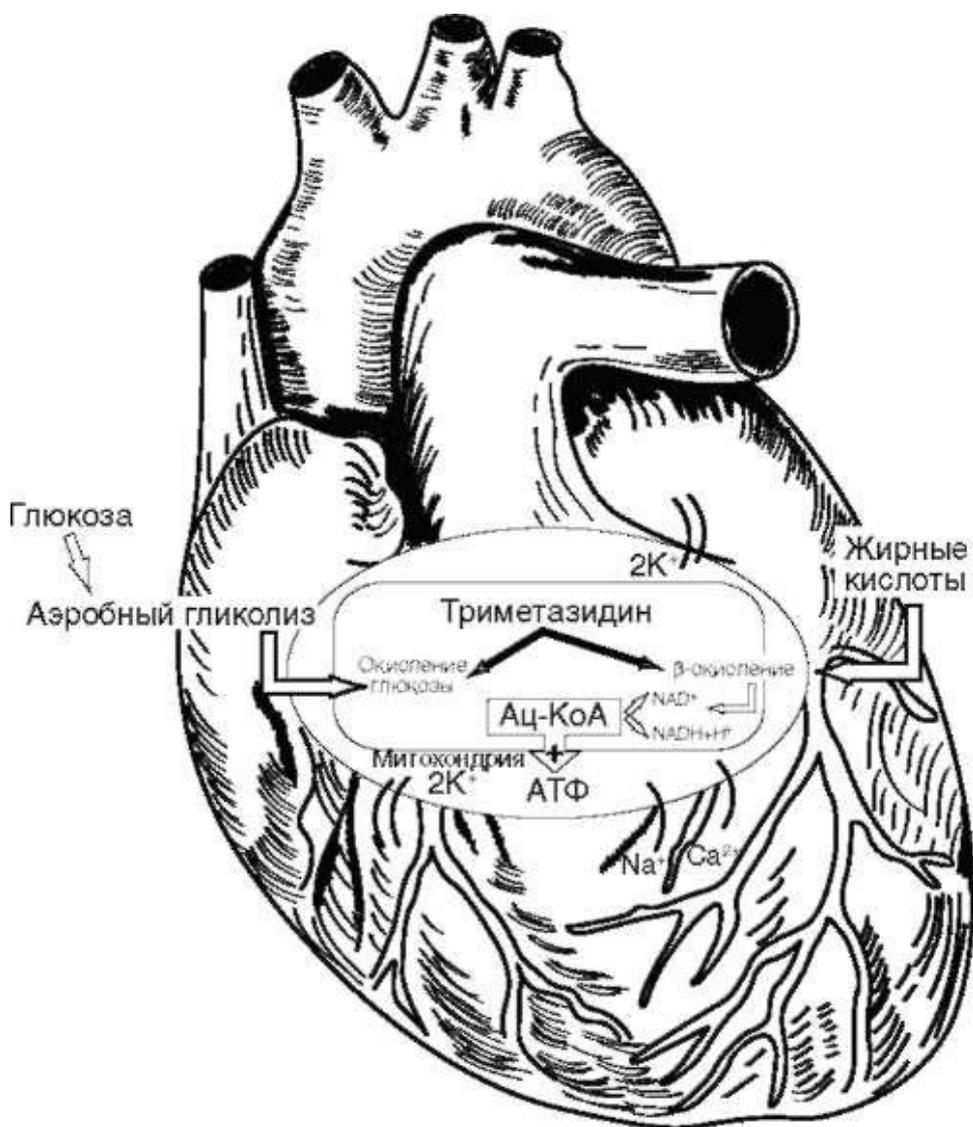


Рис. 17.6. Механизм действия триметазида (предуктал)

Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рациональным потреблением кислорода за счет активации ферментативного аэробного гликолиза и блокады β -окисления жирных кислот в митохондриях. При этом повышается энергетический потенциал клеток и увеличивается продолжительность электрического потенциала. Препарат предупреждает внутриклеточное истощение АТФ, обеспечивает ее полноценный синтез и восстановление запасов. Он нормализует функционирование трансмембранных ионных каналов, препятствуя накоплению кальция и натрия в кардиомиоцитах и нормализуя внутриклеточное содержание ионов калия. Препарат уменьшает внутриклеточный ацидоз, содержание фосфатов и выход креатининфосфокиназы из клеток, обусловленные ишемией миокарда и реперфузией. Триметазидин препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняя целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии. Применение триметазида при стенокардии уменьшает частоту приступов, увеличивает толерантность к физической нагрузке и уменьшает потребление нитратов. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты (диспепсические расстройства, аллергические реакции, головная боль) возникают редко.

17.5.2. Средства для лечения инфаркта миокарда

При внезапном прекращении притока крови к участку миокарда (резкий спазм венечных сосудов, тромбоз) наступают его ишемия, а затем некроз (инфаркт). Основным клиническим проявлением инфаркта миокарда наиболее часто является приступ очень сильных болей за грудиной. В отличие от болей при стенокардии, боли при инфаркте не снимаются (не купируются) нитроглицерином и продолжаются длительное время (до нескольких часов). Часто возникает острая сердечная недостаточность (тяжелую степень ее называют кардиогенным шоком). Для купирования болей применяют наркотические анальгетики (морфин, фента-нил, промедол* и др.), а также комбинации анальгетиков с нейролептиками - нейролептаналгезию (фентанил + дроперидол); для расширения венечных сосудов вводят в вену нитроглицерин. Для уменьшения беспокойства в/в назначают анксиолитик диазепам. С первых часов в острый период инфаркта миокарда проводят профилактику тромбообразования и снижения риска повторного инфаркта миокарда, назначая антикоагулянты прямого действия (гепарин натрия, низкомолекулярные гепарины), антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел). Для растворения свежих тромбов проводят тромболитическую терапию фибри-нолитиками (стрептокиназа, алтеплаза). При сердечной недостаточности вводят сердечные гликозиды быстрого и сильного действия (строфантин К).

Препараты

Список Б

Нитроглицерин (*Nitroglycerinum*).

Формы выпуска: таблетки по 0,0005 г; 1% раствор масляный в капсулах по 0,5 и 1 мг; спиртовой раствор в склянках по 5 мл; Перлиганит[®] - 1% раствор в изотоническом растворе декстрозы по 10 мл; Нитрокард[®] - 0,1% водный раствор нитроглицерина по 200 и 400 мл.

Тринитролонг* (*Trinitrolong*).

Форма выпуска: полимерные пленки по 0,001 и 0,002 г. Сустанк мите* (*Sustac mite*).

Форма выпуска: таблетки, содержащие по 2,6 мг. Сустанк форте* (*Sustac forte*).

Форма выпуска: таблетки, содержащие по 6,4 мг. Нитронг форте* (*Nitrong*).

Формы выпуска: таблетки по 2,6 и 6,5 мг; 2% мазь. Изосорбида динитрат (*Isosorbi dinitras*). Синонимы: Изокет*, Изо Мак[®], Нитросорбид*. Форма выпуска: таблетки по 0,005, 0,01 и 0,02 г. Изосорбида мононитрат (*Isosorbi mononitras*). Синонимы: Моночинкве*, Моно Мак*, Изомонат[®]. Формы выпуска: таблетки по 0,02 и 0,04 г; капсулы ретард 0,05 г; 1% раствор изосорбида мононитрата в ампулах по 1 мл. Молсидомин (*Molsidominum*). Синонимы: Корватон*, Сиднофарм*.

Формы выпуска: таблетки по 0,002 г; таблетки ретард 0,004 и 0,008 г.

17.6. АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ (ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ) СРЕДСТВА

Антиатеросклеротическими (гиполипидемическими) называют средства, которые уменьшают содержание атерогенных липопротеинов в крови и применяют для профилактики, лечения атеросклероза и его осложнений.

Термин атеросклероз происходит от греческих слов «*athere*» - кашица, «*sklerosis*» - уплотнение. Атеросклероз - хроническое очаговое поражение крупных и средних артерий, которое проявляется отложением плазменных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), кальция и жировой инфильтрацией в интиме (внутренней оболочке артерий), сопровождающееся структурно-клеточными изменениями и реактивным

разрастанием соединительной ткани с последующим образованием атеросклеротических (фиброзных, атероматозных) бляшек в сосудистой стенке. Атеросклеротические бляшки, выступающие в просвет сосудов, на 25% состоят из холестерина и имеют липидную основу (рис. 17.7). Атеросклеротическое поражение сосудов мозга, сердца, почек и других жизненно важных органов остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во многих индустриально развитых странах.

Источником энергии в организме служат жирные кислоты, образующиеся после распада жиров (липидов), потребность в которых составляет 50-100 г/сут. Жиры и гликоген являются формами депонирования энергетического материала. Липиды, поступающие с пищей и эндогенные, синтезируемые в организме (в печени и кишечнике), транспортируются в крови в виде макромолекулярных комплексов, называемых хиломик-ронами (ХМ) и липопротеинами (ЛП). ЛП содержат свободный холестерин, эфиры холестерина, триглицериды, фосфолипиды и белки, один или несколько аполипопротеинов А, В, Е, С. Именно поэтому эфиры холестерина присутствуют в плазме, корковом слое надпочечников, печени, лимфе и других тканях. Свободный холестерин, фосфолипиды и гликолипиды участвуют в образовании клеточных мембран. Кроме того, поступление холестерина необходимо для образования стероидных гормонов (ГК, минералокортикостероидов, половых гормонов), желчных кислот и витамина D₃. Липопротеины, циркулирующие в крови, могут обмениваться холестерином между собой.

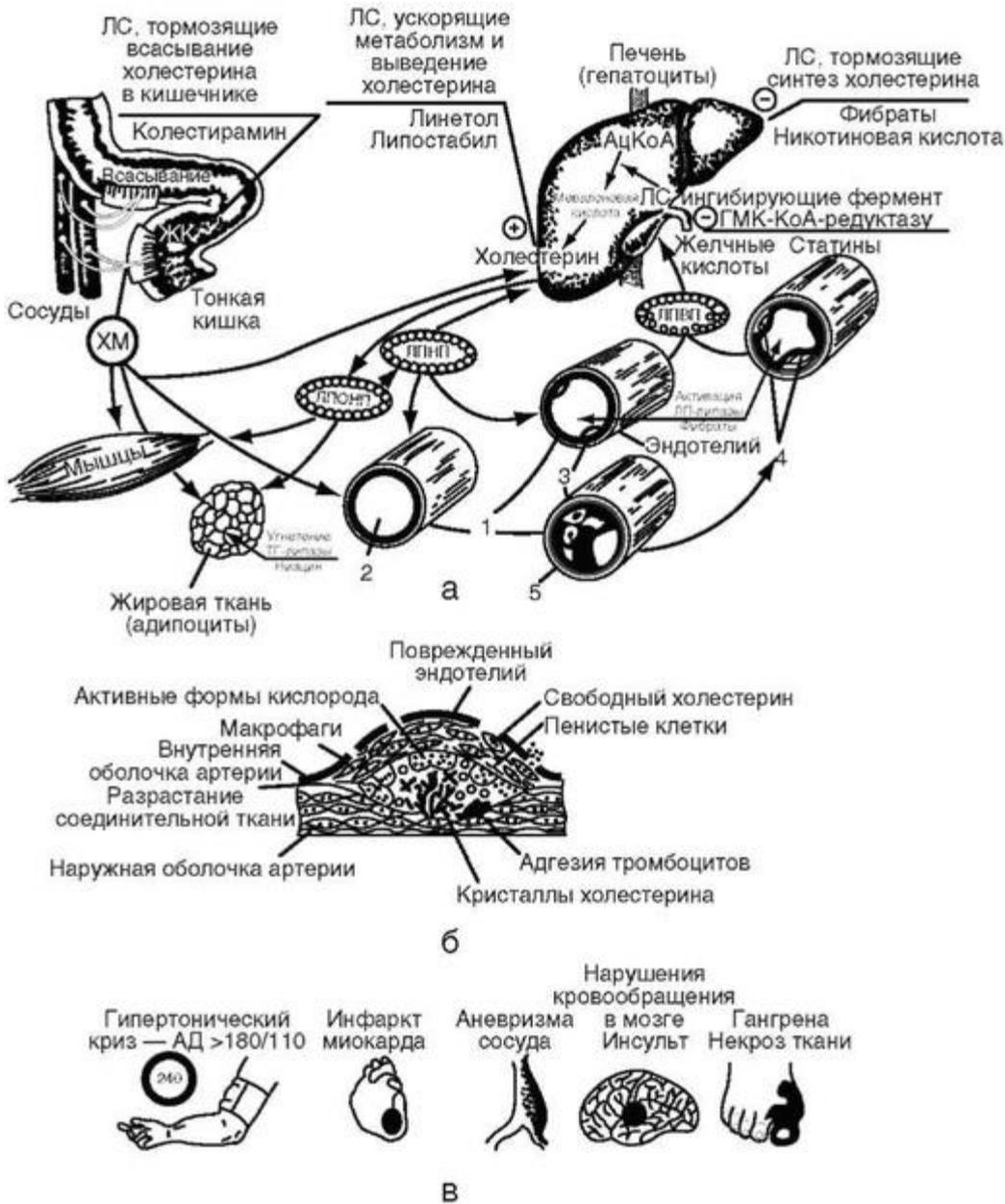


Рис. 17.7. Возможные пути коррекции атеросклеротических осложнений гипOLIпидемическими средствами. Схема строения атеросклеротической бляшки: а - механизм действия гипOLIпидемических средств, схема образования атеросклеротических бляшек: 1 - просвет сосудов; 2 - нормальная артерия; 3 - артерия, осложненная жировыми инфильтрациями; 4 - артерия, пораженная атеросклеротическими бляшками; 5 - тяжелые повреждения в артерии; ХМ - хиломикроны; ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ГМК-КоА-редуктаза - 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза, фермент необходимый для синтеза холестерина в печени, АцКоА - ацетилкоэнзим А; б - схема строения атеросклеротической бляшки; в - основные осложнения атеросклероза

Особенно активный обмен между ЛПНП и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Аполипопротеины придают ЛП стабильность, защищая гидрофобные липиды от водной среды; выполняют функцию транспортных единиц, связываются с рецепторами на поверхности клеток, определяя основные пути распределения ЛП в организме, и регулируют реакции метаболизма липидов за счет активации ферментов. Аполипопротеины могут перемещаться с одного ЛП на другой.

Атерогенными считают ЛПНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПОНП. ЛПНП в качестве главного белка содержат аполипопротеин В (АПО В-100), который транспортирует холестерин в стенку артерий и к периферическим тканям. Изменения в липидном обмене, приводящие к атеросклеротическим трансформациям в сосудах, могут проявляться изменениями в скорости синтеза и катаболизма ЛП, приводящими к нарушению соотношения концентраций атерогенных и антиатерогенных ЛП; изменениями состава фракций и размеров частиц ЛП; изменениями свойств и функций аполипопротеинов. Высокие концентрации ХМ и ЛПВП не приводят к развитию атеросклероза. ХМ служат для переноса жиров пищи из кишечника в кровяное русло. ХМ, поступая в системный кровоток, взаимодействуют с липопротеин-липазой мышц и других тканей. Под действием фермента триглицериды, содержащиеся в ХМ, гидролизуются на жирные кислоты и глицерин, а затем, поступая в клетку, расходуются. Избытки холестерина клетки могут возвращать. ЛПВП играют важную роль в обратном транспорте холестерина из крови и периферических тканей в печень. ЛПВП защищают от перекисного окисления ЛПНП, угнетают захват макрофагами модифицированных ЛПНП.

Основными причинами, вызывающими возникновение атеросклероза, считают повышенный уровень в плазме крови атерогенных липопротеинов (ЛПНП, ЛПОНП), повышение проницаемости эндотелиальной сосудистой стенки и нарушение липидного обмена.

Значительную роль в патогенезе атеросклероза играют модифицированные ЛПНП, которые поглощаются фагоцитирующими макрофагами с образованием пенистых клеток, способных накапливать высокие концентрации свободного холестерина. Фагоцитирующие макрофаги за счет генерирования активных форм кислорода способны вызывать окислительную модификацию ЛПНП в сторону повышения их атерогенности. Чем больше бляш-

ка инфильтрирована макрофагами, тем легче она повреждается. На участке артериального эндотелия, поврежденном атеросклеротическим процессом, снижается продуцирование простациклина и увеличивается процесс тромбообразования, повышается адгезия (прилипание к внутренней стенке сосуда) форменных элементов крови, уменьшается эластичность артериальной стенки и возникает вазоконстрикция.

Опасность атеросклероза значительно возрастает при содержании холестерина в плазме крови около 7,8 ммоль/л (300 мг/100 мл). Регуляция содержания ЛП в крови осуществляется ЛП-рецепторами, взаимодействующими с ЛПНП, ЛППП и осколками ХМ. Все компоненты ЛП утилизируются посредством метаболических реакций в печени и частично в периферических тканях.

Основная задача профилактики, лечения атеросклероза и предотвращения его осложнений заключена в снижении содержания в плазме крови повышенного уровня атерогенных ЛП и повышения антиатерогенных ЛП. Антиатеросклеротические средства (анти-гиперлипидемические, гиполипидемические), с помощью которых возможна коррекция липидного обмена при атеросклерозе, классифицируют на 5 групп.

- Препараты, препятствующие всасыванию холестерина в

ЖКТ.

- Препараты, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени и понижающие их содержание в крови: статины, фибраты, ниацин* и антиоксиданты.
- Препараты, усиливающие катаболизм и выведение из организма атерогенных липопротеинов и несвязанных липидов: ненасыщенные жирные кислоты, растительные ЛС, содержащие сумму сапонинов.

- Препараты, уменьшающие содержание холестерина в интима артерий и препятствующие агрегации тромбоцитов (эндоте-лиотропные).
- Дополнительные препараты, с помощью которых возможна коррекция липидного обмена.

Лекарственные средства, препятствующие всасыванию холестерина в

ЖКТ: анионообменные смолы (секвестранты желчных кислот, от лат. *sequestrate* - удалять) - холестирамин[®]; растительные сорбенты - гуарем[®], β-ситостерин[®]; ингибитор липазы орлистат; избирательно угнетает специфические транспортные системы эзе-тимиб (эзетрол[®]).

Анионообменные смолы из ЖКТ не всасываются и не разрушаются пищеварительными ферментами. Механизм их действия заключен в связывании желчных кислот (необходимых для всасывания пищевого холестерина) в просвете кишечника с образованием нерастворимых соединений, выводящихся с экскрементами. При этом нарушается энтерогепатическая рециркуляция желчных кислот и снижается всасывание экзогенного холестерина. В печени активируется синтез недостающих жирных кислот, необходимых для образования холестерина. Возрастают количество и активность поверхностных ЛПНП-рецепторов, что приводит к увеличению захвата и расщепления холестерина ЛПНП, таким образом, повышается скорость их удаления из плазмы крови. Пик действия достигается в течение месяца и сохраняется в течение 2-4 нед после отмены препарата. Уровень холестерина в крови снижается на 15-20%. При применении анионообменных смол могут возникать желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, диспепсические расстройства, запор. При их длительном применении необходимо помнить, что смолы затрудняют всасывание жирорастворимых витаминов и микроэлементов, в том числе железа, а при совместном применении адсорбируют многие лекарства.

Растительные сорбенты понижают содержание холестерина и триглицеридов в плазме крови и уменьшают содержание плазменных ЛПНП. β-Ситостерин[®] препятствует всасыванию холестерина в кишечнике, так как он связывается с желчными кислотами, необходимыми для его всасывания. При приеме лекарства необходимо запивать большим количеством жидкости, не менее одного стакана.

Препараты с другим механизмом действия

Орлистат (ксеникал[®]) - специфический ингибитор кишечных липаз. Из ЖКТ он не всасывается, действует в его просвете, ковалентно связывая ферменты, расщепляющие жиры. Непереваренные жиры не абсорбируются, и уменьшается их поступление в организм, что приводит к снижению массы тела.

Эзетимиб (эзетрол[®]) избирательно угнетает транспортные системы, осуществляющие всасывание пищевого холестерина, растительных стиролов в кишечнике, и уменьшает их абсорбцию на 54%. Снижается поступление холестерина из кишечника в печень, но не ингибируется его синтез. Препарат увеличивает выведение

холестерина из крови, не повышает экскрецию желчных кислот. Одновременный прием пищи не влияет на эффективность гипо-липидемического действия. Применяют эзетимиб при гиперхолестеринемии в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Нежелательные эффекты легкие и преходящие: головная боль, диарея, вздутие живота, миалгия.

Лекарственные средства, тормозящие синтез холестерина за счет блокады фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим-Аредукта-зы (ГМГ-КоА) в печени и понижающие содержание липидов в крови, называют статинами.

Статины: Ловастатин (мевакор*), Симвастатин (зокор*), Правастатин, Флувастатин (лескол*), Аторвастатин (липримар*). Они конкурентно ингибируют фермент ГМГ-КоА, играющий главную роль в синтезе холестерина. Для компенсации дефицита холестерина гепатоциты увеличивают число ЛПНП-рецепторов и стимулируют приток холестерина из плазмы в печень, снижая его концентрацию в плазме на 30-40%, и увеличивают антиатерогенные ЛПВП. Ловастатин был выделен из природного источника (штаммы гриба), а симвастатин, флувастатин, правастатин получены полусинтетическим и синтетическим путем. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, высоко липофильны, в организме они превращаются в β-оксикислоту, которая хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В отличие от них, правастатин, флувастатин представляют окси-кислоту. Они менее липофильны и не проникают через указанные выше барьеры. Холестерин синтезируется в основном ночью, поэтому назначают препараты обычно вечером (на ночь). Наиболее серьезные побочные эффекты препаратов этой группы: миопатия, гепатотоксичность, аллергические проявления; алопеция, импотенция. При применении статинов крайне редкий, но наиболее тяжелый побочный эффект - реальная опасность поражения мышц, вплоть до рабдомиолиза с почечной недостаточностью, хотя вероятность мала при монотерапии. Риск развития недуга возникает при комбинированной терапии статинов с фибратами и никотиновой кислотой.

Лекарственные средства, понижающие содержание в крови ЛПОНП и усиливающие распад холестерина, являются производными фиброевой кислоты (фибраты). Фибраты: Фенофибрат (липантил 200 М*), Гемфиброзил (гевилон[®]), Ципрофибрат (Липанор*). Препараты повышают активность липопротеинлипазы эндотелия; увеличивают число ЛПНП-рецепторов и стимулируют катаболизм ЛПНП и ЛПОНП печенью, что в значительной степени способствует их выведению из организма; усиливается экскреция желчных кислот и возрастает количество нейтральных стероидов в каловых массах. Фибраты незначительно влияют на синтез холестерина. В крови снижается уровень общего сывороточного холестерина на 15-20% и триглицеридов (ЛПОНП) ~30-40%. Гиполипидемический эффект гемфиброзила начинается через 2-5 сут, пик действия наступает через 4 нед, и продолжительность действия после отмены составляет 6-8 нед. Новейшей микронизи-рованной лекарственной формой фенофибрата является Липантил 200 М* с повышенной биодоступностью. Препарат позволяет снизить показатели атерогенного риска: общий холестерин на 20-25%, триглицериды крови на 40-50%. Основными побочными эффектами фибратов являются нарушение функции ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) и аллергические проявления (зуд, крапивница). При применении клофибрата наблюдают появление желчных камней холестеринового происхождения, в настоящее время его применяют значительно реже (в основном после холецистэктомии). Новые препараты из группы фибратов (фенофибрат и гемфиброзил) реже вызывают побочные эффекты и менее токсичны.

Никотиновая кислота и ее препараты

Ниацин* (никотиновая кислота, витамин PP* или D₃*) в дозе 3,0 г/сут понижает активность внутриклеточной липазы, угнетает липолиз в жировой ткани и обеспечивает падение концентрации холестерина на 10%, триглицеридов на 28%. Уменьшение концентрации липопротеинов сказывается на поступлении жирных кислот в печень и на уменьшении биосинтеза ЛПОНП и ЛПНП. Повышается уровень ЛПВП, транспортирующих атерогенные липопротеины в печень, и активируется липопротеинлипаза, их разрушающая. Никотиновая кислота вызывает ряд побочных эффектов: гиперемию кожи, зуд, понос, рвоту, дисфункцию печени и др. Никотиновую кислоту нежелательно применять при вторичной форме гиперлипидемии, обусловленной сахарным диабетом, так как побочным эффектом является гипергликемия.

Для улучшения переносимости и увеличения продолжительности действия никотиновой кислоты создана специальная пролонгированная (ретардная) форма - эндурацин*. Действующее вещество - никотиновая кислота, она медленно высвобождается из лекарственной формы, что позволяет поддерживать в крови больных одинаковую дозу для улучшения переносимости препарата.

Пробукол

Понижает синтез стерола и улучшает транспорт холестерина антиоксидант пробукол. Он обладает умеренной активностью в отношении снижения сывороточного холестерина (15%) и оказывает незначительное воздействие на концентрацию ЛПОНП. Однако механизм действия его еще недостаточно ясен. Считают, что он уменьшает всасывание пищевого холестерина, тормозит раннюю стадию биосинтеза холестерина, защищает простаглицлисинтета-зу от действия липидных перекисей и свободных радикалов, которые ингибируют фермент, таким образом, увеличивает катаболизм ЛПНП. Побочные эффекты: раздражение ЖКТ; головокружение; ангионевротический отек; эозинофилия, тромбоцитопения.

Полиненасыщенные жирные кислоты

Способствуют катаболизму и экскреции холестерина полиненасыщенные жирные кислоты - линетол*, эйконол* и растительные препараты, содержащие сумму сапонинов: трибуспонин* и поли-спонин*. Полиненасыщенные жирные кислоты переводят холестерин из эфиров нерастворимых жирных кислот в растворимые, легковыводимые соединения, снижая содержание холестерина в плазме крови. Тем самым увеличивается содержание холестерина в желчи и экскрементах. Побочные эффекты: диспепсия, боли в области желчного пузыря. Лекарственные средства растительного происхождения, содержащие сапонины, задерживают всасывание холестерина в ЖКТ, побочным эффектом считают нарушения функций ЖКТ.

Эндотелиотропные препараты

Эндотелиотропные препараты уменьшают содержание холестерина в интима артерий и препятствуют агрегации тромбоцитов. Основным представителем этой группы является ангиопротектор пирикарбат (пармидин*). Пирикарбат снижает проницаемость эндотелия для атерогенных липопротеинов, а в местах отложения холестерина способствует регенерации эластических и мышечных волокон, препятствуя агрегации тромбоцитов. Побочные реакции: незначительные расстройства со стороны ЖКТ, аллергические реакции, сердцебиение.

Дополнительные препараты

К дополнительным препаратам, предупреждающим дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса, относят синтетические аналоги простаглицлина, антиагреганты, антиги-поксанты, антиоксиданты. В эту группу препаратов можно включить витамины Е, С, А, провитамин β-каротин и препараты, содержащие витамины: рыбий жир, сиропы шиповника и облепихи. Для профилактики атеросклероза можно использовать препараты чеснока: ализат®, аллилчеп* и алликор® и препарат тыквы обыкновенной: тыквеол*, содержащий каротиноиды, флавоноиды, токоферолы и витамины.

Препараты

Список Б

Ловастатин (*Lovastatin*).

Синонимы: Мевакор®, Холетар*.

Формы выпуска: таблетки по 0,01, 0,02, 0,04 г.

Симвастатин (*Simvastatin*).

Синонимы: Вазилип*, Зокор*.

Формы выпуска: таблетки по 0,01, 0,02, 0,04, 0,08 г.

Фенофибрат (*Fenofibrate*).

Синонимы: Грофибрат[®], Липантил 200 М*.

Формы выпуска: капсулы 0,1 г.

Гемфиброзил (*Gemfibrozil*).

Формы выпуска: капсулы 0,3 г, таблетки по 0,45, 0,6 г.

Пробукол (*Probucol*).

Синонимы: Липомал[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,25, 0,5 г.

Холестирамин[®] (*Colestyraminum*).

Синонимы: Холестан*3.

Формы выпуска: порошок по 500 г в полиэтиленовых мешочках. Эндурацин* (*Enduracin*).

Синонимы: Никотиновая кислота, Ниацин*. Формы выпуска: таблетки-ретард по 0,5 г.

17.7. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

К группе средств, применяемых при нарушении мозгового кровообращения, относят препараты, обладающие спазмолитической активностью, улучшающие мозговое кровообращение, снабжающие клетки мозга кислородом, питательными веществами и нормализующие в мозге метаболические процессы.

Их применяют при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения: инсультах, травмах мозга, атеросклеротических изменениях, спазмах сосудов мозга и сильных головных болях (мигрени). Препараты применяют в комплексной терапии при нарушениях памяти, двигательных расстройствах, головокружении, при нарушениях слуха; в офтальмологической, психиатрической и геронтологической практике.

Основными лекарственными средствами, применяемыми при нарушениях мозгового кровообращения, являются винпоцетин (кавинтон*), циннаризин (стугерон*), нимодипин (нимотоп*), пен-токсифиллин (трентал*); препараты сложного состава: инстенон*, вазобрал*, актовегин*; и ноотропные средства: ноотропил* (пира-цетам), пиритинол (энцефабол*), никотинол гамма-аминомасляная кислота (пикамилон*) и др. (рис. 17.8).

Фармакологический эффект препаратов складывается из однонаправленных разнообразных эффектов, потенцированно воздействующих на различные звенья патогенеза ишемического и гипоксического поражения ЦНС. Препараты преимущественно расширяют мозговые сосуды, улучшают мозговое кровообращение, микроциркуляцию, доставку кислорода к регенерирующим тканям, улучшают переносимость гипоксии, уменьшают сопротивление мозговых сосудов, ингибируют агрегацию тромбоцитов, нормализуют реологические свойства крови и метаболические процессы в нервной ткани.

Циннаризин улучшает периферическое и мозговое кровообращение за счет блокады кальциевых каналов преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов. В результате понижается трансмембранный кальциевый ток, задерживаются время открытия медленных кальциевых каналов, поступление ионов кальция в клетку и высвобождение депонированного кальция из саркоплазматического ретикулума. Препарат обладает высоким сродством к рецепторам мозговых кальциевых каналов. Он улучшает микроциркуляцию, вязкость крови, эластичность мембран эритроцитов и повышает резистентность клеток к гипоксии. При применении препарата побочные эффекты в основном наблюдают со стороны нервной системы (сонливость, головокружение, реже тремор и ригидность); аллергические реакции и сухость во рту.

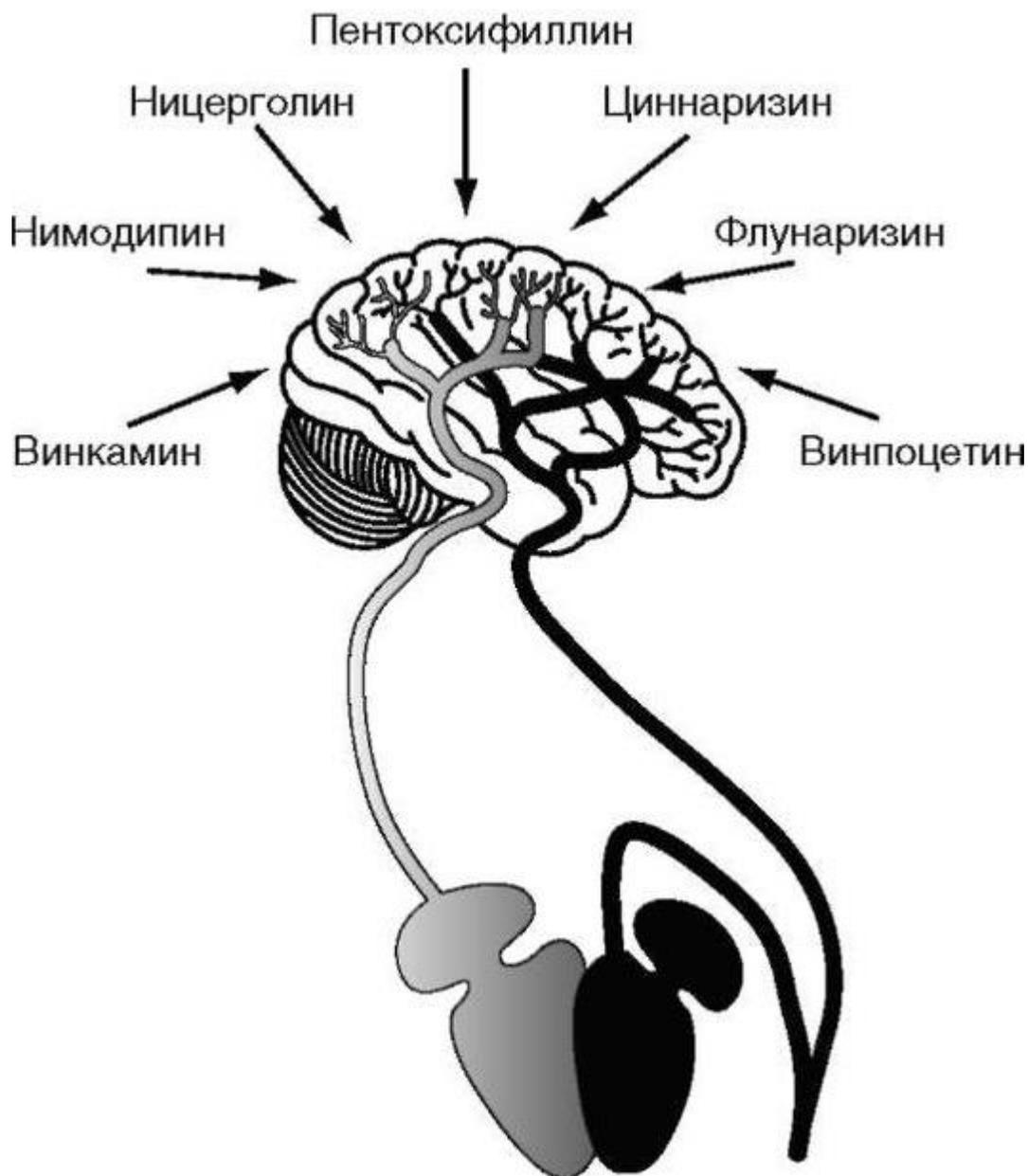


Рис. 17.8. Лекарственные средства, влияющие на мозговое кровообращение

По фармакологическому действию и применению к циннаризину близок препарат нимодипин (нимотоп*), который специфически связывается с рецепторами, изменяющими ионную клеточную проводимость, тормозит медленный ток ионов кальция в фазу деполяризации, уменьшает содержание кальция в клетках и расслабляет преимущественно гладкие мышцы мозговых сосудов. Его применяют при неврологических расстройствах вследствие спазма

сосудов головного мозга и спазмах, возникающих при геморрагическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии, а также для профилактики мигрени.

Пентоксифиллин (трентал*) снижает содержание внутриклеточного кальция за счет ингибирования фосфодиэстеразы и накопления внутриклеточного медиатора цАМФ, блокирует тормозные аденозиновые рецепторы на мембранах структур мозга. Он расширяет периферические и мозговые сосуды, улучшает реологические свойства крови, нормализует микроциркуляцию, улучшает оксигенацию крови и тормозит агрегацию тромбоцитов. Препарат обладает антигипоксическим и антиангинальным действием. Его применяют в основном при атеросклеротических поражениях сосудов, ишемическом инсульте, сосудистой импотенции, цереб-рoваскулярной недостаточности.

Винпоцетин (кавинтон*) обладает комплексом различных и вместе с тем взаимодополняющих фармакологических эффектов. Ингибируя фосфодиэстеразу, он повышает концентрацию цАМФ в гладкой мускулатуре сосудов. При этом понижается тонус сосудов, улучшается кровоток в зоне ишемии и перинфарктной зоне, нормализуются реологические свойства крови, метаболизм в мозговой ткани и трансмембранный транспорт глюкозы. Под его влиянием увеличивается сродство эритроцитов к кислороду крови, а также их способность к передаче кислорода в ткани, повышается эластичность стенки красных кровяных телец и тормозится реаб-сорбция аденозина в эритроциты. Из побочных эффектов наблюдают преходящее снижение АД и тахикардию.

*Инстенон** - комбинированный препарат, нейропротективный эффект которого заключен в избирательном стимулировании обмена веществ головного мозга, в стабилизации мозгового и системного кровообращения, замедлении гибели клеток нейронов головного мозга. Препарат умеренно расширяет коронарные и церебральные сосуды, увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода клетками мозга. При применении препарата повышается работоспособность, снижаются утомляемость, головная боль, повышаются настроение и общий тонус.

Препараты

Список Б

Циннаризин (*Cinnarizine*). Синоним: Стугерон*. Форма выпуска: таблетки по 0,025 г.

Пентоксифиллин (*Pentoxifylline*). Синонимы: Трентал*, Агапурин*.

Форма выпуска: драже по 0,1; таблетки, покрытые оболочкой, 0,1 г, ретард 0,4 и 0,6 г; 2% раствор для инъекций в ампулах по 5 мл.

Инстенон* (*Instenon*).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций в ампулах по 2 мл.

Безрецептурный отпуск Винпоцетин (*Vinpocetine*). Синоним: Кавинтон*.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г, 0,5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл.

17.8. ВЕНОТРОПНЫЕ (ФЛЕБОТРОПНЫЕ) СРЕДСТВА

Кровь из вен нижних конечностей течет вверх, венозный кровоток возвращается и достигает сердца даже тогда, когда человек находится в вертикальном положении. Главную роль в продвижении крови вверх играют глубокие вены, расположенные в глубине мощных икроножных мышц, при каждом шаге они сильно сжимаются, выталкивая кровь вверх. Во всех венах давление крови обычно низкое, такого давления в посткапиллярном русле недостаточно для возврата крови от нижней половины части тела к сердцу. Направление тока крови в венах осуществляется специальными полулунными клапанами, которые препятствуют обратному току

крови. Любое нарушение клапанного аппарата может привести к ретроградному току крови в поврежденном сегменте венозного русла и нарушению венозного оттока. В данной клапанной зоне возникает расширение стенки вены и перегрузка нижележащего сегмента венозного русла объемом крови. Усиливает венозный кровоток активная работа мышц ног (мышечный насос). Однако стенки вен практически лишены мышечного слоя и состоят в основном из коллагеновых и эластиновых соединительнотканых волокон. Нормальная венозная стенка обладает эластичностью и упругостью, что позволяет поддерживать определенное динамическое давление, направленное к сердцу. Снижение упругоэластичных свойств венозной стенки ведет к увеличению сопротивления венозного русла кровотоку и усилению венозной недостаточности. Нарушение венозного оттока, застой крови способствуют развитию различных заболеваний. Нарушаются капиллярный кровоток и микроциркуляция, повышается капиллярная фильтрация жидкости в ткани, что приводит к перегрузке лимфатической системы и нарушению общего кровообращения в организме. В дальнейшем могут развиваться более тяжелые осложнения: повышение тромбообразования, возникновение тромбоза глубоких вен, тромбофлебит, различные осложнения хронической венозной недостаточности, тромбоэмболия и др.

Самым распространенным заболеванием периферических сосудов является хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, для которой характерны застой и нарушение кровотока в венозной системе нижних конечностей (рис. 17.9).

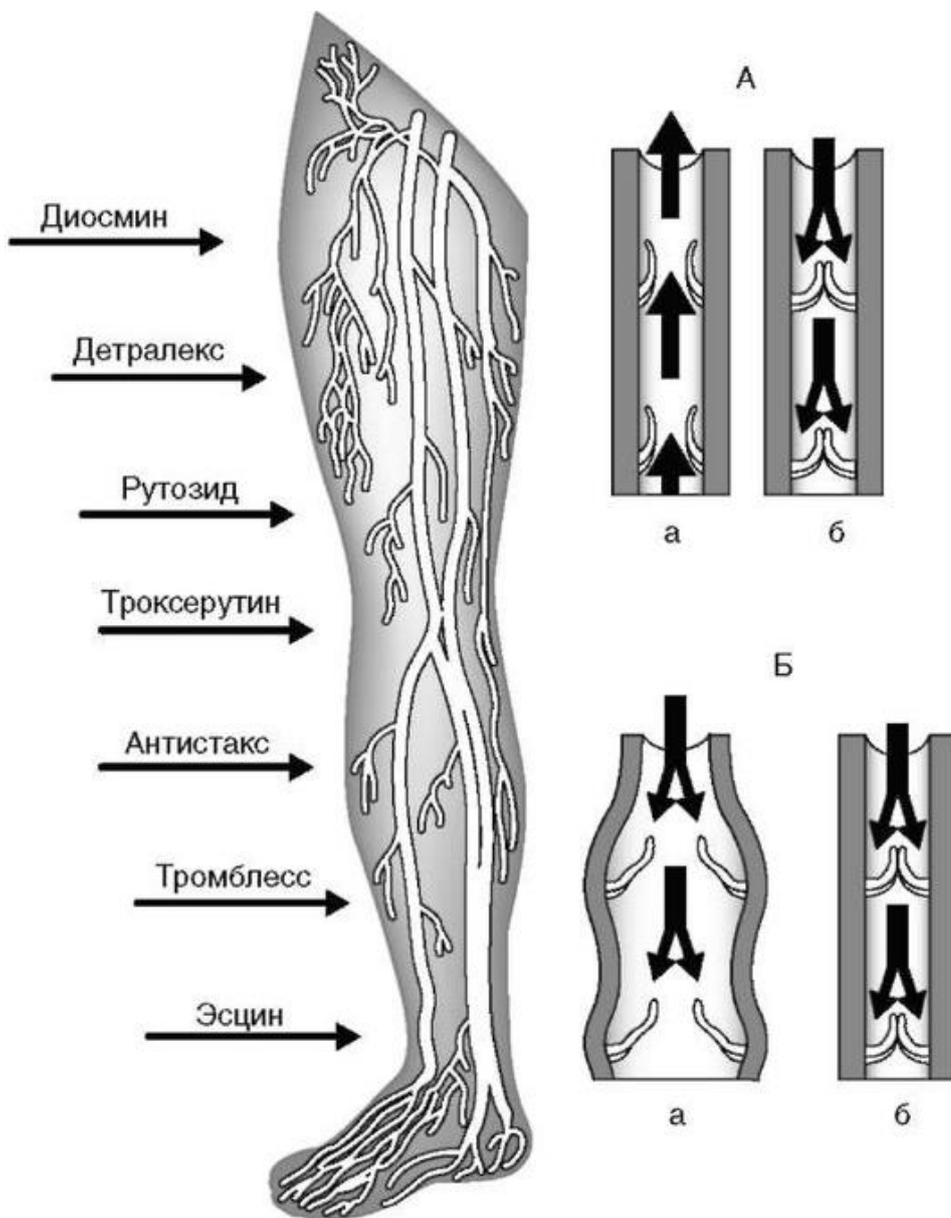


Рис. 17.9. Венозное периферическое кровообращение нижних конечностей. А - нормальная вена: а - открытые клапаны; б - закрытые клапаны; Б - варикозное расширение вен (закрытые клапаны): а - до лечения; б - после лечения

Основными проявлениями хронической венозной недостаточности являются боль в ногах, отеки в области нижних конечностей, чувство усталости, тяжести, ощущение распирания и судорожные подергивания в ногах. Другим частым заболеванием венозной системы является варикозная болезнь вен нижних конечностей. Терапевтическое лечение варикозной болезни направлено на постоянное поддержание нормального венозного тонуса в течение длительного времени и улучшение венозного оттока.

При нарушениях венозного кровообращения применяют средства, которые влияют на микроциркуляторное русло, улучшают микроциркуляцию в нижних конечностях, трофику и питание тканей, нормализуют метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, снижают ломкость капилляров, контролируют проницаемость гистогематического барьера, устраняют капиллярный стаз, восстанавливают упругоэластичные свойства и повышают тонус венозной стенки.

В комплексную терапию входят флеботропные препараты, венотоники и лимфотоники, ангиопротекторы и препараты смешанного действия.

Диосмин (Диовенор 600[®], Вазокет[®], Флебодиа 600[®]) обладает венотонизирующим, ангиопротективным действием. Препарат уменьшает растяжимость вен, дозозависимо повышает тонус вен и уменьшает венозную застой. При применении препарата улучшается лимфатический дренаж, повышаются тонус и частота сокращений лимфатических капилляров, увеличивается их функциональная плотность и снижается лимфатическое давление. Препарат оказывает противовоспалительное действие: уменьшает количество свободных супероксидных анионов. Он обладает про-тивоотечным, обезболивающим действием, улучшает кровообращение, укрепляет стенки капилляров, снижая возможность их повреждения. Повышается резистентность и уменьшается проницаемость капилляров, снижаются адгезия лейкоцитов к венозной стенке и их миграция в ткани, улучшается поступление в ткани кислорода и питательных веществ. Невысокая концентрация диос-мина сохраняется в венозной стенке после приема внутрь в течение 48 ч. Применяют диосмин при варикозном расширении вен, хронической лимфовенозной недостаточности, при обострении геморроя, нарушениях микроциркуляции. Побочные эффекты наблюдают редко: головная боль, диспепсия и аллергические реакции. Препарат противопоказан детям до 18 лет.

Детралекс[®] содержит очищенную микронизированную флавоноидную фракцию диосмина 450 мг и гесперидина 50 мг. Препарат оказывает венотонизирующее, ангиопротекторное и антикоагулирующее действие. Он уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус, эластичность и уменьшает венозную застой; понижает проницаемость капилляров и увеличивает их резистентность, улучшает микроциркуляцию; улучшает лимфатический дренаж. Среди побочных эффектов в отдельных случаях можно наблюдать незначительные нарушения со стороны пищеварительной системы или вегетативно-сосудистые нарушения, не требующие отмены лечения.

Рутозид (Венорутон[®], Венорутон форте[®]) - активные вещества рутозиды, которые способствуют укреплению стенок капилляров и нормализуют их проницаемость. Препарат блокирует агрегацию эритроцитов и оказывает защитное действие на эндотелий сосудов. Применяют его при хронической венозной недостаточности. Венорутон уменьшает отеки, боль, судороги, трофические расстройства, варикозный дерматит и варикозные язвы. Благодаря благоприятному воздействию препарата на проницаемость и резистентность стенок капилляров замедляется развитие диабетической ретинопатии. Кроме того, рутозиды улучшают реологические свойства крови, что способствует предотвращению микротромбозов и других поражений сетчатки сосудистого генеза. Улучшение после прекращения лечения обычно длится до 4 нед. Венорутон гель способствует укреплению стенок капилляров и нормализации их проницаемости, уменьшает отеки, а также выраженность других симптомов, связанных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей или травматическим повреждением. Он обладает противовоспалительным действием. При местном применении основные компоненты активного вещества быстро проникают через эпидермальный барьер. Водный гель венорутон[®] не содержит спирта, легко впитывается, не имеет запаха и не оставляет жирных пятен. Венотонизирующим, ангиопротекторным, противоотечным, антиоксидантным действием с Р-витаминной активностью обладает смесь гидроксипропиловых производных рутина с преобладанием тригидроксипропиловидина (троксерутина). В эту группу входят препараты Троксирутин-МИК[®] (Троксирутин Врамед[®], Троксирутин Лечива[®]). При пероральном, парентеральном и местном использовании препарат нормализует проницаемость стенок капилляров и снижает их ломкость, повышает их тонус, укрепляет сосудистую стенку, уменьшает агрегацию тромбоцитов, обладает противовоспалительным эффектом при состояниях, связанных

с хронической венозной недостаточностью. При применении препарата иногда отмечают аллергические реакции (кожную сыпь), диспепсические расстройства, головную боль. Троксерутин гель для наружного применения (1 г содержит 20 мг троксерутина). Он хорошо всасывается с поверхности кожи при наружном использовании. Троксерутин гель увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови. Он снижает экссудативное воспаление в сосудистой стенке, ограничивая прилипание к ее поверхности тромбоцитов. В результате лечения исчезает чувство тяжести в ногах, уменьшается отечность нижних конечностей, улучшается трофика. Другим препаратом, содержащим троксерутин, является троксевазин*, активный компонент которого включен в гидрофильную среду, создающую условия для оптимального освобождения и резорбции. Препарат уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие. При варикозном синдроме улучшает трофику и оказывает противовоспалительное действие на околососудистую ткань. Препарат обладает хорошей кожной переносимостью и не обладает сенсibiliзирующим эффектом. Выпускают также комбинированные препараты для наружного применения - венолайф*, содержащий 20 мг трок-серутина, 50 мг декспантенола и 2,5 мг (300 ЕД) гепарина натрия; и для приема внутрь - анавенол*, в одной таблетке содержится 30 мг рутозида, 1,5 мг эскулина и дигидроэргокристина 0,5 мг. Действие препаратов основано на фармакологических эффектах входящих в препарат компонентов. Они обладают вентонизирующим действием, снижают проницаемость сосудистой стенки, обладают антиэкссудативным действием, улучшают микроциркуляцию, расширяют артериолы, повышают тонус вен и улучшают периферическое кровообращение.

Плоды каштана конского содержат гликозиды (эсцин, эскулин, фраксин, флавоноидные гликозиды: кверцитрин, изокверцитрин и др.). Эсцин - тритерпеновый гликозид, обладающий выраженными вентропным и капилляроукрепляющим свойствами, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие. Гликозид снижает проницаемость плазмолимфатического барьера, снижает лимфоток и восстанавливает сосудистую проницаемость. Увеличение эсцина в препарате способствует усилению фармакологического эффекта и повышает противоотечное действие. Эсцин (Венитан*) содержит 50 мг экстракта из плодов каштана конского, в том числе эсцина 10 мг. Эскузан* - водно-спиртовой экстракт из плодов каштана конского.

Флебесцин[®] содержит активную субстанцию эсцина, извлекаемую из дикого каштана, и β -агонист нилидрин. Веноплант* в качестве активного компонента содержит сухой экстракт из семян конского каштана (5:1) с фиксированным содержанием тритерпеновых гликозидов (50 мг в пересчете на безводный эсцин). Препарат не устраняет уже существующее варикозное расширение вен, но нормализует проницаемость сосудов, снижает проникновение жидкости в ткани и тем самым уменьшает выраженность болезненных симптомов (боли, чувства тяжести в ногах, ночные судороги икроножных мышц, а также отечность ног и кожный зуд).

Действующим веществом других препаратов является гепарин натрия, который оказывает антикоагулянтное, противовоспалительное, противоотечное и анальгезирующее действие. Местное антитромботическое действие проявляется в уменьшении агрегации тромбоцитов, угнетении активности тромбина; предупреждает переход протромбина в тромбин и повышает фибринолитические свойства крови. К препаратам, действующим веществом которых является гепарин, относят гель Тромблесс*, который улучшает микроциркуляцию, активизирует тканевой обмен, ускоряет процессы рассасывания гематом, тромбов и восстанавливает проходимость вен; и гель Веногепанол[®] - комбинированное средство для наружного применения, обладает противовоспалительным и антитромботическим действием. Входящий в состав препарата гепарин обладает противоотечным и противовоспалительным действием, улучшает местный кровоток. Другим действующим веществом является венорутинол, синтетический аналог троксе-

рутина, оказывает венотонизирующее и ангиопротекторное действие, нормализует проницаемость стенок капилляров, повышает их тонус. Наряду с ангиопротекторным действием венорутинол оказывает противоотечное и противовоспалительное действие при состояниях, связанных с хронической венозной недостаточностью. Декспантенол, входящий в состав веногепанола, стимулирует грануляцию и эпителизацию тканей, а также улучшает всасывание гепарина.

Антистакс* - препарат растительного происхождения с капилляропротекторным действием, содержащий сухой экстракт красных листьев винограда. Содержит флавоноиды, основным являются кверцетин глюкуронид и изокверцетин. При приеме препарата стабилизируются мембраны эндотелиальных клеток и увеличивается эластичность сосудов, нормализуется сосудистая проницаемость, образование отеков замедляется и уменьшаются уже существующие. При приеме возможны аллергические реакции.

Сухой экстракт иглицы колючей содержит Цикло-3-Форт (Флебодрил). Капсулы, помимо экстракта иглицы, содержат гес-перидин метилхалкон, аскорбиновую кислоту; применяют при венозно-лимфатической недостаточности. Крем для наружного применения Цикло 3* содержит экстракты иглицы и донника лекарственного. Венал[®] предназначен для укрепления вен, улучшения кровообращения в венах и капиллярах, поддержания гибкости и эластичности кровеносных сосудов. Активными ингредиентами являются экстракт дикой европейской иглицы шиповатой, рутин, экстракт конского каштана обыкновенного, витамин С, витамин В₁. Очень важно применять Венал[®] при перегрузках и при возникновении чувства усталости и тяжести в ногах. Он предотвращает варикозное расширение вен. Активные ингредиенты, содержащиеся в иглице шиповатой и конском каштане обыкновенном, укрепляют стенки кровеносных сосудов, стимулируют кровообращение и способствуют оттоку крови из венозных сосудов. Высокое содержание рутина повышает эластичность капиллярных сосудов. Витамин В₁ влияет не только на углеводный обмен, но и на периферическое кровообращение. Витамин С оказывает противовоспалительное действие, что имеет большое значение при нарушении кровообращения в нижних конечностях.

Гинкор форт* содержит экстракт Гинкго билоба, троксеру-тин, гептаминол. Комбинированный препарат обладает капилляропротективной активностью, повышает устойчивость стенки капилляров к повреждению, уменьшает проницаемость сосудистых стенок, улучшает микроциркуляцию и венозный кровоток. Препарат снижает болевые ощущения. Гинкор гель увеличивает сопротивляемость капилляров, снижает их гиперпроницаемость, способствует оптимизации сосудистого тонуса, регулирует капиллярную емкость, способствует удалению продуктов метаболизма. Препарат увеличивает потребление глюкозы, выведение лактатов и восстанавливает процесс аэробного гликолиза в тканях. Он способствует ликвидации тканевого отека, транссудации протеинов плазмы и инфильтрации лейкоцитов путем ингибирования фосфолипазы А₂, липооксигеназы и блокированию фактора активации тромбоцитов. Гинкор гель обладает антиоксидантной активностью путем улавливания свободных радикалов, а также защищает лизосомальные мембраны, повышает сопротивляемость эндотелиальных клеток венозной стенки к гипоксии, ингибирует расщепление коллагеновых микроволокон и восстанавливает нормальное функционирование гладкомышечных волокон. Препарат воздействует на реологические нарушения крови путем повышения сопротивляемости мембран эритроцитов и снижения их агрегации. При гиперагрегации тромбоцитов способствует ингибированию образования венозных тромбов.

Актовегин* содержит депротеинизированный гемодериват из сыворотки телячьей крови с низкомолекулярными пептидами, аминокислотами, нуклеозидами и промежуточными продуктами углеводного и липидного обмена. Препарат является мощным антигипоксантом. На

молекулярном уровне препарат вызывает увеличение утилизации и потребления кислорода, повышает устойчивость клеток к гипоксии, повышает энергетический метаболизм и потребление глюкозы. Суммарный эффект процессов заключен в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии. Препарат ускоряет эпителизацию и заживление ран, активирует репаративные процессы, трофику в поврежденных тканях. Его используют с целью ускорения регенерации ткани при лечении язвы варикозного происхождения, плохо заживающих ранах, пролежнях. Применяют препарат при метаболических и циркуляторных нарушениях в ЦНС, нарушениях мозгового кровообращения, энцефалопатиях, черепно-мозговых травмах, инсультах, при нарушениях периферического (артериального и венозного) кровообращения. В редких случаях у пациентов с предрасположенностью к аллергии могут возникнуть реакции гиперчувствительности.

Препараты

Список Б

Диосмин (*Diosmin*).

Синоним: Диовенор 600[®], Вазокет^{*}, Флебодиа 600^{*}. Форма выпуска: таблетки по 600 мг. Диосмин + гесперидин (*Diosmin + Hesperidine*). Синоним: Детралекс^{*}.

Форма выпуска: таблетки по 500 мг (450 мг диосмина + 50 мг гесперидина).

Актовегин^{*} (*Actovegin*).

Форма выпуска: раствор для инъекций 40 мг/мл по 2, 5, 10 мл в ампулах, 10, 20% раствор для инфузий во флаконах по 250 мл в изотоническом растворе натрия хлорида.

Безрецептурный отпуск Рутозид.

Синоним: Венорутон^{*}.

Форма выпуска: гель (1 г геля содержит 20 мг активного вещества); капсулы по 300 мг.

Венорутон форте[®] капсулы по 300 мг, таблетки по 500 мг. Троксевазин^{*} (*Troxevasin*). Синоним: Троксерутин.

Форма выпуска: 2% гель в тубах по 40 г, капсулы по 0,3 г. Троксерутин-МИК^{*} (Троксерутин Врамед^{*}) капсулы по 0,2 г. Троксерутин Лечива[®] капсулы по 300 мг. Венорутон^{*}.

Форма выпуска: гель в алюминиевых тубах по 40 г; капсулы по 300 мг активного вещества.

Венорутон форте[®] капсулы по 300 мг и таблетки по 500 мг активного вещества.

Актовегин^{*}.

Форма выпуска: таблетки по 200 мг; драже форте по 200 мг; 5% крем, 20% гель для наружного применения по 100 г; 20% глазной гель в тубике по 5 г; 5% мазь в тубах по 20, 30, 50 г.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Кровь состоит из жидкой части (плазмы 55%) - и форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты). В 1 л крови содержится $3,4-5,6 \times 10^{12}$ эритроцитов, $3,2-11,3 \times 10^9$ лейкоцитов, $180-320 \times 10^9$ тромбоцитов. Кровь поддерживает обменные процессы в организме, переносит газы из легких в органы и обратно, транспортирует питательные вещества и продукты метаболизма, кроме того, кровь переносит гормоны, биологически активные вещества, которые участвуют в регуляции функций отдельных органов и систем. К функциям крови относят поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаза), температуры тела и обеспечение защитных функций (гуморальной, трофической, экскреторной, дыхательной). Защитная функция крови исключительно важна, благодаря образованию и наличию антител, свойств фагоцитоза лейкоцитов. Обеспечение всех функций крови возможно только при поддержании на оптимальном уровне объема плазмы, достаточного количества форменных элементов крови и всех ее компонентов. Существует ряд ЛС, влияющих на образование форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) в тканях костного мозга. Средства, регулирующие кроветворение, стимулируют или тормозят образование форменных элементов крови и/или стимулируют образование гемоглобина.

Выделяют две основные группы средств, регулирующих кроветворение: средства, влияющие на эритропоэз, и средства, влияющие на лейкопоэз.

18.1. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Анемия - состояние, при котором снижено количество эритроцитов (ниже $3,7 \times 10^{12}/л$ у женщин и $4,0 \times 10^{12}/л$ у мужчин) и/или гемоглобина (ниже 110 г/л для любого возраста и пола) в периферической крови. Анемии могут развиваться вследствие массивной острой или хронической кровопотери (постгеморрагические анемии), при повышенном разрушении эритроцитов в периферической крови (гемолитические анемии), вследствие нарушения кроветворения. Одним из основных признаков, по которым классифицируют анемии, является цветовой показатель, отражающий степень насыщения эритроцитов гемоглобином. В норме цветовой показатель равен 0,85-1 (насыщение эритроцитов гемоглобином около 100%). В зависимости от величины показателя различают гипохромные анемии, при которых дефицит гемоглобина превышает дефицит эритроцитов (цветовой показатель значительно меньше 1), и гиперхромные анемии, при которых отмечают больший дефицит эритроцитов, по сравнению с гемоглобином (цветовой показатель больше 1). Гипохромные анемии характерны, прежде всего, для железодефицитных состояний, а гиперхромные анемии развиваются при недостаточности витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

18.1.1. Препараты, применяемые при гипохромных (железодефицитных) анемиях

Гипохромная анемия развивается вследствие недостаточного снабжения кроветворных органов железом. Снижается синтез гемоглобина эритроблантами костного мозга. Дефицит железа в организме может возникнуть в результате острой и хронической кровопотери, из-за недостаточного поступления железа с пищей и нарушения всасывания его из ЖКТ, увеличения потребности организма в железе (при беременности, лактации). В организме здорового человека содержится 2-5 г железа. Большая часть его (2/3) входит в состав гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов, а 1/3 находится в депо (костном мозге, селезенке, печени). Всасывание железа происходит преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника. В кишечнике взрослого человека из пищи всасывается порядка 1-1,5 мг железа в сутки, что соответствует физиологическим потребностям. Общая потеря железа составляет порядка 1

мг/сут. С пищей и лекарственными препаратами железо может поступать в виде неионизированного и ионизированного: закисного (Fe^{2+}) и окисного (Fe^{3+}) железа. Из ЖКТ всасываются только ионизированные формы железа - главным образом, закисное железо (Fe^{2+}), которое транспортируется через клеточные мембраны слизистой оболочки кишечника. Для нормального всасывания железа необходимы хлористо-водородная кислота и пепсин желудочного сока, которые высвобождают железо из соединений и переводят его в ионизированную форму, а также аскорбиновая кислота, которая восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное. В слизистой оболочке кишечника железо с белком апоферритином образует комплекс ферритин, который обеспечивает прохождение железа через кишечный барьер в кровь. Транспорт поступившего в кровь железа осуществляется с помощью белка трансферрина, синтезируемого клетками печени и относящегося к β -глобулинам. Транспортный белок доставляет железо к различным тканям. Основная часть железа используется для биосинтеза гемоглобина в костном мозге, часть железа – для синтеза миоглобина и ферментов, оставшееся железо депонируется в костном мозге, печени, селезенке (рис. 18.1). Железо из организма выводится со слущенным эпителием слизистой оболочки ЖКТ (невсосавшаяся часть железа), с желчью, а также почками и потовыми железами. Женщины теряют больше железа, что связано с его потерей во время менструаций, а также с потерей с молоком во время лактации.

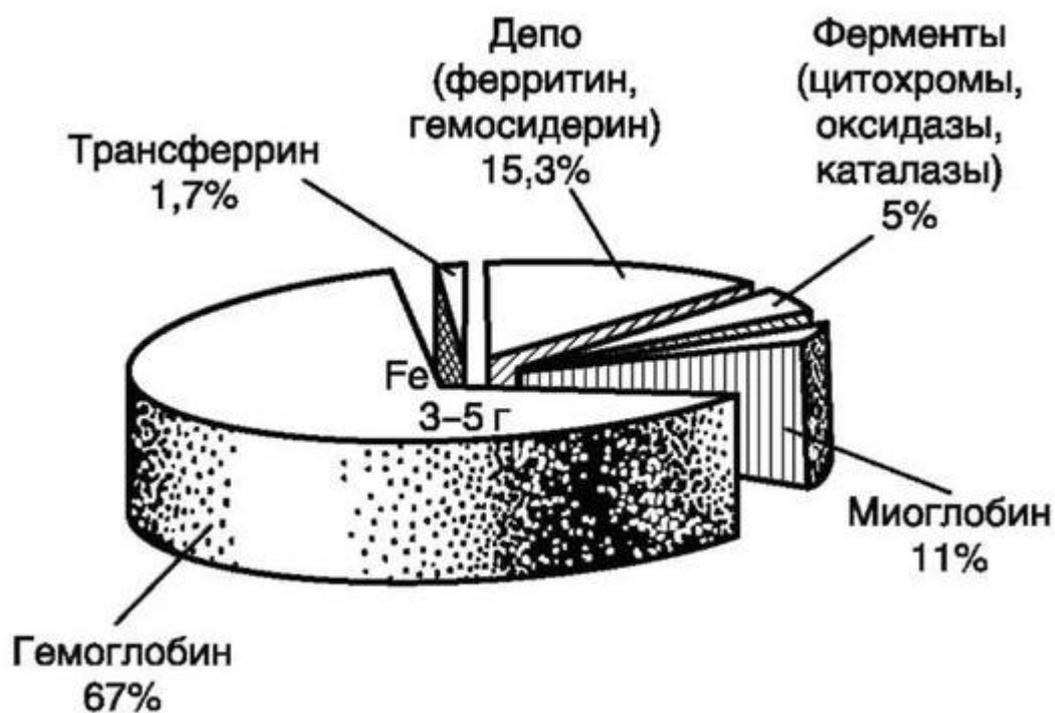


Рис. 18.1. Схема распределения железа в организме

18.1.1.1. Препараты железа для энтерального применения

Используют следующие препараты железа: железа сульфат (тар-диферон*, гемофер пролонгатум*), ферроплекс*, ферроградумет*, железа лактат, железа фумарат, железа гидроксид полимальтозат (мальтофер*) и др.

Железа сульфат представляет ионизированное двухвалентное железо, которое хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. В чистом виде препарат применяют редко, но он входит в состав комбинированных препаратов. Железа сульфат (гемофер пролонга-тум*) - двухвалентное железо, стимулирует эритропоэз, повышает синтез гемоглобина, ферритина и железосодержащих ферментов, стимулирует транспорт кислорода, метаболизм катехоламинов и функционирование нейтрофилов. Аскорбиновая кислота восстанавливает окисное железо (Fe^{3+}) в закисное железо

(Fe²⁺) и входит в состав препаратов, выпускающихся под торговым наименованием Ферроплекс и Сорбифер дурулес*. Тардиферон* содержит кислоту аскорбиновую и фермент мукопротеазу, повышающие биодоступность ионов железа. Антианемический комплексный препарат Ферро-Фольгамма* содержит железа сульфат безводный и витамины В₁₂, В_с и С. Пролонгированный препарат Конферон* содержит поверхностно-активное вещество диоктилсульфосукцинат натрия, способствующее всасыванию железа. Ферро-градумет*, сульфат железа закисного, находится в специальной полимерной губкообразной массе (градументе), что обеспечивает постепенное выделение железа и всасывание его в ЖКТ в течение нескольких часов.

В некоторых препаратах железо сочетается с витаминами и различными биологически активными добавками. Существуют препараты, в которых железо представлено в виде хлорида (сироп алоэ с железом), железа фумарат (ферретаб комп*), железа лактата (гемостимулин*). Препараты железа для приема внутрь (таблетки, капсулы, драже) предупреждают контакт железа с эмалью зубов и ее разрушение. Некоторые компоненты пищи (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция и др.) образуют с железом в просвете ЖКТ трудно всасывающиеся комплексы, поэтому препараты железа следует принимать натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после еды. Препараты железа применяют длительно до насыщения депо железа и исчезновения явлений анемии, поэтому необходим контроль за уровнем железа в плазме крови.

Побочные эффекты железа проявляются в виде анорексии, тошноты, рвоты, болей в животе, металлического привкуса во рту, запора (обусловлен связыванием железа с сероводородом, который является стимулятором моторики кишечника). Длительный прием может вызвать потемнение мочи (дозозависимый эффект). Препараты железа противопоказаны при гемолитической анемии, хронических заболеваниях печени и почек, хронических воспалительных заболеваниях. Из-за возможного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ препараты железа противопоказаны при язвенной болезни желудка, язвенном колите. При нарушении всасывания железа из пищеварительного тракта используют препараты для парентерального введения.

18.1.1.2. Препараты железа для парентерального применения

Для парентерального применения используют препараты фер-рум-Лек*, ферковен*, фербитол*, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (венофер*). Феррум-Лек* - комплекс железа с мальтозой (железа полиизомальтозат) в ампулах по 2 мл (для внутримышечного введения) и железа сахарат в ампулах по 5 мл (для внутривенного введения). Железа гидроксид сахарозный комплекс (венофер*) содержит многоядерные центры железа (III) гидроокиси, окруженные снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. В результате образуется стабильный комплекс, сходный с естественным, как при связывании с ферритином. Благодаря низкой стабильности сахарата железа, в сравнении с трансфер-рином, наблюдают конкурентный обмен железа, и за 24 ч переносится около 31 мг железа. Вводят только внутривенно (капельно), медленно (10 мл Венофера* = 200 мг железа, необходимо вводить 30 мин; 25 мл Венофера* = 500 мг железа, в течение 3,5 ч). Препарат не предназначен для внутримышечного введения. Препараты применяют в случаях острого дефицита железа в организме, при плохой переносимости или при нарушении всасывания препаратов железа для энтерального введения, а также больным, у которых невозможно полноценное всасывание железа из ЖКТ. При парентеральном введении препаратов железа могут возникать местные (спазм вен, флебиты, абсцессы) и системные реакции (артериальная гипотензия, за грудиные боли, артралгии, боли в мышцах, лихорадка и др.).

18.1.2. Препараты, применяемые при гиперхромных анемиях

Гиперхромные анемии развиваются при недостатке в организме витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (витамина В_с). При дефиците витамина В₁₂ развивается пернициозная (злокачественная) анемия, для которой, кроме гематологических нарушений, характерно возникновение неврологической симптоматики вследствие поражения нервной системы. Витамин В₁₂ в двенадцатиперстной кишке образует комплекс с внутренним фактором Касла (гастромукопротеин, белок, секретируемый париетальными клетками желудка) и таким образом всасывается в кровь. В плазме крови витамин В₁₂ связывается с белками-транскобаламинами, передающими его клеткам костного мозга. Суточная потребность в витамине составляет 3-7 мкг, за сутки организм теряет 2-5 мкг витамина В₁₂. Содержание витамина В₁₂ в организме здорового человека составляет 2-5 мг, поэтому дефицит витамина В₁₂ развивается только через несколько лет после прекращения его поступления. В результате метаболических превращений витамина В₁₂ в организме образуется его коферментная форма (метилкобаламин), которая необходима для образования тетрагидрофолиевой кислоты, активной формы фолиевой кислоты.

Тетрагидрофолиевая кислота участвует в синтезе дезокситимидина, который в виде монофосфата включается в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Именно поэтому при недостаточности цианокобаламина, а также при недостаточности фолиевой кислоты нарушается синтез ДНК. При нарушении синтеза ДНК в первую очередь страдает костный мозг, в котором происходит активный процесс деления клеток. В результате нарушения клеточного деления эритробласты увеличиваются в размерах, превращаясь в мегалобласты, образуются крупные эритроциты с большим содержанием гемоглобина (дефицит эритроцитов преобладает над дефицитом гемоглобина, цветовой показатель больше 1). Развивается мегалобластная анемия. Кроме того, витамин В₁₂ участвует в синтезе миелина, поэтому при недостаточности витамина В₁₂ нарушается синтез миелина и возникают неврологические нарушения, связанные с поражением нервной системы (пернициозная анемия). Пернициозная (злокачественная) анемия возникает при нарушении всасывания цианокобаламина из-за отсутствия внутреннего фактора Касла при патологии желудка (атрофический гастрит, опухолевые заболевания и др.). Для устранения неврологической симптоматики при пернициозной анемии эффективно только введение цианокобаламина.

Цианокобаламин вводят внутримышечно, подкожно или внутривенно при пернициозной анемии (по 0,1-0,2 мг 1 раз в 2 дня). Из побочных эффектов наблюдают аллергические реакции, нервное возбуждение, боли в области сердца, тахикардию. Цианокобаламин противопоказан при острой тромбоэмболии, эритроцитозе. При дефиците фолиевой кислоты развивается макроцитарная гипер-хромная анемия, что может быть связано с недостаточным поступлением фолиевой кислоты в организм (недостаточное содержание в рационе, нарушение всасывания при синдроме мальабсорбции и др.), с применением антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, триметоприм, триамтерен, пириметамин и др.), повышенной ее потребностью (беременность) и др. В таких случаях назначают фолиевую кислоту. Кроме того, фолиевую кислоту применяют вместе с витамином В₁₂ при пернициозной анемии (фолиевая кислота не может быть использована без цианокобаламина, поскольку она не устраняет неврологическую симптоматику пернициозной анемии, патологические изменения со стороны нервной системы могут даже усиливаться). Фолиевую кислоту назначают внутрь по 0,005 г/сут. Продолжительность курса лечения 20-30 сут. Возможны аллергические реакции.

18.1.3. Препараты эритропоэтина

Эритропоэтин - гликопротеин, который является фактором роста, регулирующим эритропоэз. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников, способствует высвобождению ретикулоцитов из костного мозга в кровь. Эритропоэтин в основном образуется в перитубулярных клетках почек (90%) и в меньшем

количестве в печени (10%). Образование эритропоэтина значительно усиливается при гипоксии тканей. Синтез эритропоэтина нарушается при хронических заболеваниях почек.

В клинической практике используют рекомбинантные препараты эритропоэтина человека, полученные методом генной инженерии: эпоэтин-α (эпрекс*, эпокрин*), эпоэтин-β (рекормон*), эритропоэтин человека рекомбинантный*, глутоксим*. Препараты эритропоэтина применяют при анемиях, связанных с хронической почечной недостаточностью, поражениями костного мозга, хроническими воспалительными заболеваниями, СПИДом, злокачественными опухолями, при анемии у недоношенных детей. Препараты вводят подкожно и внутривенно, дозируют в МЕ на 1 кг массы тела. Эффект развивается через 1-2 нед, кроветворение нормализуется через 8-12 нед. При применении препаратов возможны боли в грудной клетке, отеки, повышение артериального давления, гипертензивный криз с явлениями энцефалопатии (головная боль, головокружение, спутанность сознания, судороги), тромбозы.

18.1.4. Средства, угнетающие эритропоэз

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), применяют при полицитемии (эритремии). В основе эритремии лежит повышенная пролиферация всех ростков кроветворения, особенно эритроидного ростка, что сопровождается значительным увеличением числа эритроцитов в периферической крови. Радиоактивный ^{32}P из $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ накапливается в костно-мозговой ткани и нарушает образование эритроцитов. Применение препарата приводит не только к снижению числа эритроцитов, но и тромбоцитов. Препарат вводят внутрь или внутривенно и дозируют в милликюри. Лечение проводят под тщательным гематологическим контролем.

Противопоказаниями являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, нарушения функции печени и почек.

18.2. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

18.2.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз

Средства используют для лечения лейкопении и агранулоцитоза. Лейкопения - уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови ниже 4000 в 1 мкл. Агранулоцитоз - состояние, обусловленное резким снижением в крови числа гранулоцитов и общего количества лейкоцитов. Патологические состояния могут возникнуть при действии на организм ионизирующей радиации, в том числе при проведении рентгено- и радиотерапии, воздействии токсических веществ и некоторых лекарственных препаратов. При уменьшении числа лейкоцитов в крови снижается устойчивость организма к инфекциям, что требует назначения средств, стимулирующих лейкопоэз. В качестве стимуляторов лейкопоэза используют факторы роста, регулирующие лейкопоэз, среди которых выделяют четыре колониестимулирующих фактора: гранулоцитарный (стимулирует продукцию нейтрофилов), макрофагальный (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги), гранулоцитарно-макрофагальный (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов), интерлейкин-3 (универсальный колониестимулирующий фактор роста - КСФ). Получены рекомбинантные препараты некоторых из этих факторов. В качестве лекарственных средств используют гранулоцитарный (Г-КСФ) - ленограстим (граноцит 34*), филграстим (нейпоген*), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) - молграмостим (лейкомакс[®]) и др.

Молграмостим (лейкомакс[®]) - рекомбинантный препарат человеческого ГМ-КСФ, представляет гликопротеин. Молграмостим стимулирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, что приводит к образованию гранулоцитов, моноцитов/макрофагов.

Молграмостим в небольшой степени стимулирует пролиферацию эозинофилов и образование эритроцитов (является кофактором эритропоэтина). Применяют препарат при угнетении лейкопоэза, вызванного противоопухолевыми средствами; при временной лейкопении после трансплантации костного мозга; при миелодиспластическом синдроме, апластической анемии; при лейкопении, связанной с инфекционными заболеваниями (в том числе с ВИЧ). Вводят препарат подкожно и внутривенно. Максимальная плазменная концентрация при подкожном введении достигается через 3-4 ч. Побочные эффекты: лихорадка, озноб, одышка, мышечно-скелетные боли, астения, тошнота, рвота, анорексия, диарея, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, болезненность в месте введения.

Филграстим (нейпоген*) - рекомбинантный препарат человеческого Г-КСФ. Он регулирует продукцию нейтрофилов и их выход в кровь из костно-мозговой ткани, а также активирует фагоцитарную и хемотаксическую активность нейтрофилов. Вводят препарат подкожно и внутривенно капельно. Он вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в течение 24 ч и незначительное увеличение моноцитов. Применяют филграстим при лейкопении, связанной с химиотерапией злокачественных заболеваний и др. Из побочных эффектов отмечают костно-мышечные боли, дизурию, транзиторную артериальную гипотензию.

При легких формах лейкопении применяют гидроксиметилура-цил и пентоксил*.

Метилурацил и пентоксил* являются производными пиримидина. Они стимулируют лейкопоэз, оказывают противовоспалительное действие, ускоряют процессы клеточной регенерации и способствуют заживлению ран. Принимают препарат внутрь. Пентоксил* обладает раздражающим действием и может вызвать диспепсические расстройства. Метилурацил таким действием не обладает. В качестве стимуляторов лейкопоэза применяют также лейкоген*, батилол и этаден*.

18.2.2. Средства, угнетающие лейкопоэз

Средства применяют при злокачественных поражениях кроветворной системы - лейкозах и лимфогранулематозе (см. Противоопухолевые средства).

Препараты

Список Б

Железа сульфат (*Ferrous sulfate*). Синоним: Гемофер пролонгатум*. Форма выпуска: драже по 0,325 мг. Железа фумарат (*Ferrous fumarate*). Форма выпуска: капсулы по 0,35 мг. Тардиферон* (*Tardiferon*).

Форма выпуска: таблетки по 0,2563 г железа сульфата.

Пентоксил* (*Pentoxylum*).

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г.

Безрецептурный отпуск

Железа сульфат (*Ferrous sulfate*).

Синоним: Ферроградумет*.

Форма выпуска: таблетки по 0,525 г.

Ферроплекс* (*Ferroplex*).

Форма выпуска: драже по 0,05 г железа сульфата и 0,03 г аскорбиновой кислоты.

Феррум Лек* (*Ferrum Lec*).

Форма выпуска: 0,1 г в ампулах по 2 мл для инъекций, сироп 50 мг/5 мл во флаконе по 100 мл и жевательные таблетки по 100 мг.

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (*Ferrum (III)-hydroxide sacharose complex*).

Синоним: Венофер*.

Форма выпуска: раствор для инъекций 100 мг/5 мл в ампулах по 5 мл.

Натрия нуклеинат (*Natrii nucleinas*).

Форма выпуска: 0,5 г порошка для приема внутрь во флаконах по 10 мл.

18.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

Образование тромбов является защитной реакцией, которая обеспечивает остановку кровотечения (гемостаз) при повреждении сосудистой стенки. После повреждения сосудистой стенки возникает спазм сосудов. Немедленная реакция на травму может остановить кровотечение только при незначительных повреждениях мелких сосудов. В основном гемостаза достигают благодаря образованию тромбов (гемостатических пробок), которые закрывают просвет поврежденного сосуда и, таким образом, препятствуют кровопотере. Частой причиной образования тромбов могут быть патологические изменения эндотелия, включая повреждения, связанные с атеросклерозом сосудов.

Тромбообразование происходит при участии двух основных процессов - агрегации тромбоцитов и свертывания крови (гемо-коагуляции).

Агрегация тромбоцитов - объединение тромбоцитов в конгломераты (агрегаты) разной величины и плотности. Процесс инициируется при повреждении сосудистой стенки. В месте повреждения тромбоциты посредством фактора Виллебранда связываются с коллагеном субэндотелиального слоя, что стимулирует их агрегацию. Сами тромбоциты становятся источниками веществ, стимулирующих агрегацию, например тромбоксан A_2 , аденозин-дифосфат (АДФ), серотонин. Тромбин, который высвобождается из тромбоцитов и образуется локально в процессе свертывания крови, также является индуктором агрегации тромбоцитов. Кроме того, агрегацию индуцируют катехоламины, фактор активации тромбоцитов и некоторые другие эндогенные вещества.

Агрегации тромбоцитов препятствуют простаглицлин и эндотелиальный релаксирующий фактор, которые образуются клетками эндотелия сосудов и высвобождаются в кровоток. Однако при повреждении эндотелиальных клеток их синтез снижается, и на таком фоне действие веществ, стимулирующих агрегацию, становится доминирующим. В результате тромбоциты объединяются в агрегаты, из которых формируется тромбоцитарный тромб.

Тромбоцитарный тромб становится более прочным благодаря нитям фибрина, который образуется в процессе свертывания крови. Основными участниками процесса являются белки плазмы крови, называемые факторами свертывания крови.

Плазменные факторы свертывания синтезируются в печени и циркулируют в крови в неактивной форме. При повреждении сосудистой стенки происходит быстрая активация фактора VII при участии тканевого фактора, который синтезируется эндотелиальными клетками, но в норме не контактирует с кровью. Экспрессия тканевого фактора на поверхности поврежденных эндотелиальных клеток значительно ускоряет активацию фактора VII (образование фактора VIIa) в присутствии ионов Ca^{2+} . Под действием фактора VIIa происходит последовательная активация

других факторов свертывания крови (IX и X) в сложной аутокаталитической системе, называемой каскадом свертывания крови. В результате образуется тромбин (фактор IIa), который превращает циркулирующий в крови растворимый белок фибриноген (фактор I) в нерастворимый фибрин. Фибрин заполняет пространство между тромбоцитами и укрепляет тромбоцитарный тромб. Фибриновые нити образуют сеть, которая задерживает циркулирующие в крови эритроциты. Формируется красный тромб.

Свертыванию крови противодействуют вещества, которые являются естественными ингибиторами факторов свертывания крови. Активации фактора X под действием фактора VIIa препятствует ингибитор пути тканевого фактора, синтезируемый эндоте-лиальными клетками. Ингибитором тромбина и некоторых других факторов свертывания (за исключением фактора VII) является антитромбин III - белок плазмы крови, действующий в комплексе с гепарином. Перечисленные вещества являются компонентами противосвертывающей системы, которая способствует поддержанию крови в жидком состоянии даже при локальном образовании тромбов в месте повреждения сосуда.

Агрегация тромбоцитов и свертывание крови - взаимосвязанные процессы. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования зависит от калибра сосуда и скорости кровотока. Агрегация тромбоцитов имеет большее значение для формирования тромбов при высокой скорости кровотока, т.е. в артериях. В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови.

Образовавшийся тромб зависит от активности фибринолитической системы. При нормальном функционировании системы происходит постепенное растворение фибрина (фибринолиз) при участии фермента плазмина (фибринолизина), который образуется из неактивного плазминогена под влиянием активаторов плаз-миногена. Действию плазмина препятствуют циркулирующие в крови антиплазмины. Активаторы плазминогена нейтрализуются специфическими ингибиторами.

Нарушение процессов агрегации тромбоцитов и свертывания крови и/или повышение активности фибринолитической системы могут привести к кровоточивости, а чрезмерная активация процессов или угнетение фибринолиза - к возникновению тромбов (тромбозу). В результате тромбоза артериальных сосудов уменьшается приток крови к тканям, развивается ишемия тканей. Следствием ишемии является гибель клеток - некроз. Тромбозы могут быть причиной тяжелых осложнений: инфаркта миокарда (тромбоз коронарных артерий), ишемического инсульта (тромбоз сосудов мозга) и т.д. Венозные тромбозы могут быть причиной эмболии легочной артерии.

Для предупреждения тромбозов используют вещества, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов и свертывание крови и, таким образом, препятствуют образованию тромбов. При тромбозах используют вещества, которые вызывают лизис образовавшихся тромбов, - тромболитические (фибринолитические) средства.

Для остановки кровотечений в основном применяют средства, повышающие свертывание крови, и средства, угнетающие фибри-нолиз. Выбор тех или иных средств зависит от причины возникновения кровотечения.

Практическое значение имеют группы средств, влияющих на тромбообразование: снижающие агрегацию тромбоцитов, влияющие на свертывающую систему крови и оказывающие влияние на фибринолиз.

18.3.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)

Антиагрегантами называют средства, снижающие агрегацию тромбоцитов и применяемые для предупреждения образования тромбов.

Тромбоциты - форменные элементы крови дисковидной формы небольшие по размеру (в среднем 3,6 мкм в диаметре), которые образуются как фрагменты мегакариоцитов костного мозга. Тромбоциты циркулируют в крови в течение 6-12 сут, а затем захватываются тканевыми макрофагами. Кроме того, 15-25% тромбоцитов ежедневно поглощаются эндотелиальными клетками. Эндотелий сосудов оказывает влияние на функциональную активность тромбоцитов. Эндотелиальные клетки выделяют в кровяной поток простагландин (простагландин I₂) и эндотелиальный релаксирующий фактор, который идентифицируют с оксидом азота - NO. Они препятствуют агрегации тромбоцитов. Кроме того, эндотелиальные клетки секретируют вещества, уменьшающие свертывание крови и способствующие лизису тромба. Все перечисленное обеспечивает антиагрегантные свойства неповрежденного эндотелия сосудов.

При повреждении эндотелия сосудов, которое может быть вызвано различными факторами (включая механическую травму, инфекции, атеросклеротические изменения сосудистой стенки и др.), антиагрегантные свойства эндотелия снижаются и создаются условия для формирования тромба. В частности, нарушается синтез простагландина и эндотелиального релаксирующего фактора, что облегчает контакт тромбоцитов с поврежденной поверхностью эндотелия. Тромбоциты скапливаются в месте повреждения и начинают взаимодействовать с субэндотелием сосудов: связываются с белками субэндотелия - фактором Виллебранда и коллагеном при участии специфических гликопротеинов, локализованных в мембране тромбоцитов. Процесс носит название адгезии. Фактор Виллебранда связывается с гликопротеином Ib, а коллаген - с гликопротеином Ia тромбоцитарной мембраны. Воздействие коллагена (и тромбина, который в небольших количествах образуется локально уже на начальном этапе тромбообразования) на тромбоциты вызывает изменение их состояния, которое называют активацией. Тромбоциты меняют свою форму - из дисковидных они становятся распластанными с множеством отростков (псевдоподий) и, таким образом, покрывают поврежденную поверхность сосуда. При активации из тромбоцитов высвобождаются различные биологически активные вещества, которые в неактивированных тромбоцитах находятся в гранулах (α -гранулы, плотные гранулы). Плотные гранулы являются хранилищем веществ, стимулирующих агрегацию тромбоцитов, - АДФ и серотонина. Их высвобождение из тромбоцитарных гранул происходит в результате повышения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ при действии на тромбоциты коллагена, тромбина и других индукторов агрегации, в том числе и самого АДФ. Высвобождаемый в кровяной поток АДФ стимулирует специфические (пуринергические) рецепторы, локализованные в мембране тромбоцитов. Через рецепторы, связанные с G₁-белками, АДФ вызывает угнетение аденилатциклазы и снижение уровня цАМФ, что приводит к повышению уровня Ca²⁺ в цитоплазме тромбоцитов.

При активации тромбоцитов повышается активность фосфолипазы А₂ тромбоцитарных мембран - фермента, который участвует в образовании арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы сначала синтезируются циклические эндопероксиды (простагландины G₂/H₂), а из них при участии тромбоксансинтетазы образуется тромбоксан А₂ - активный стимулятор агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор. После высвобождения в кровяной поток тромбоксан А₂ стимулирует тромбоксановые рецепторы в мембране тромбоцитов. В результате через связанные с рецепторами C_q-белки активируется фосфолипаза C и увеличивается образование инозитола-1, 4, 5-трифосфата (IP₃), которые способствуют высвобождению Ca²⁺ из кальциевого депо тромбоцитов (роль кальциевого депо в тромбоцитах выполняет система плотных трубочек), что приводит к увеличению цитоплазматической концентрации Ca²⁺. Тромбоксан А₂ также вызывает

повышение концентрации Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, что является причиной вазоконстрикции.

Таким образом, АДФ и тромбоксан A_2 повышают уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов. Цитоплазматический Ca^{2+} вызывает изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa в мембране тромбоцитов, в результате чего они приобретают способность связывать фибриноген. Одна молекула фибриногена имеет два участка связывания для гликопротеинов IIb/IIIa и, таким образом, может объединить между собой два тромбоцита. Объединение многих тромбоцитов фибриногеновыми мостиками приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов.

Противоположным образом на агрегацию тромбоцитов влияет простаглицин (простагландин I_2). Так же как и тромбоксан, простаглицин образуется из циклических эндопероксидов. В отличие от тромбосана, для превращения циклических эндо-пероксидов в простаглицин необходима простаглицинсинтетаза. Простаглицин синтезируется эндотелиальными клетками и высвобождается в кровоток, где стимулирует простаглицлиновые рецепторы в мембране тромбоцитов и связанную с ними через G_s -белок аденилатциклазу. В результате в тромбоцитах повышается уровень цАМФ и снижается концентрация цитоплазматического Ca^{2+} , что препятствует изменению конформации гликопротеинов IIb/IIIa, и они утрачивают способность связывать фибриноген. Таким образом, простаглицин предупреждает агрегацию тромбоцитов. Под действием простаглицина также снижается концентрация Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к расширению сосудов.

Можно упрощенно выделить последовательность основных событий, которые приводят к агрегации тромбоцитов (рис. 18.2).

Основная направленность действия антиагрегантов, которые в настоящее время применяют в клинической практике, в основном связана с устранением действия тромбосана A_2 и АДФ, а также с блокадой гликопротеинов IIb/IIIa мембран тромбоцитов. Используют также вещества, которые действуют другим образом, в частности, повышают концентрацию цАМФ в тромбоцитах и, следовательно, снижают в них концентрацию Ca^{2+} . Могут быть выделены группы средств, уменьшающие агрегацию тромбоцитов.

- Средства, ингибирующие синтез тромбосана A_2 :
 - ингибиторы циклооксигеназы - ацетилсалициловая кислота;
 - ингибиторы циклооксигеназы и тромбосансинтетазы - индобуфен[®].
- Агонист простаглицлиновых рецепторов - эпопростенол[®].
- Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты, - тиклопидин, клопидогрел.

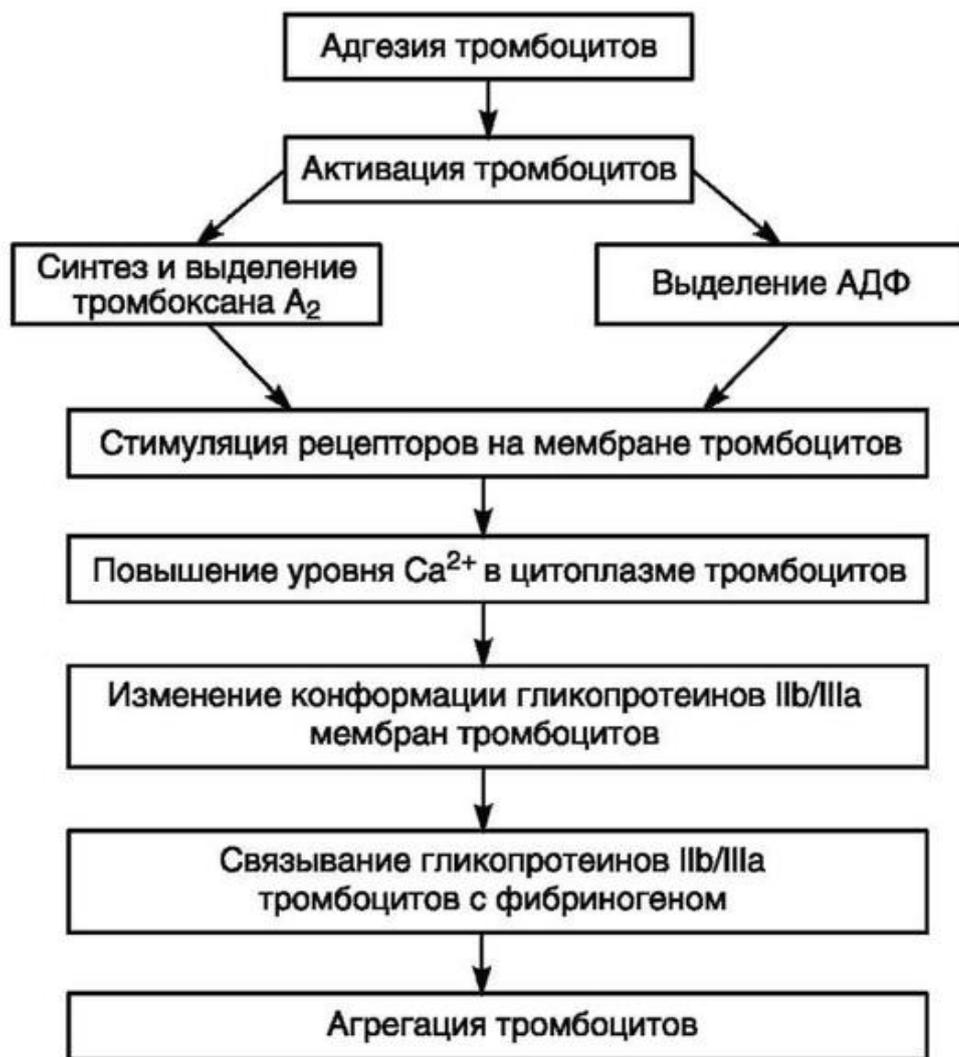


Рис. 18.2. Схема последовательности развития процесса агрегации тромбоцитов

- Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов, - дипиридабол.
- Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов:
 - моноклональные антитела - абциксимаб[®];
 - синтетические блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa - эпти-фибатид.
- Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A₂.

18.3.1.1. Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A₂

Ацетилсалициловая кислота (аспирин кардио[®], буферин[®], АСК-кардио[®], тромбо АСС[®]) - известное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее средство, в настоящее время его широко применяют в качестве антиагреганта.

Антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты связывают с ее ингибирующим влиянием на синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах. Ацетилсалициловая кислота селективно необратимо ингибирует циклооксигеназу в тромбоцитах (вызывает необратимое ацетилирование фермента) и нарушает образование из ара-хидоновой кислоты циклических эндопероксидов, предшественников тромбоксана A₂ (рис. 18.3), при этом уменьшается не только синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах, но и синтез простаглицлина в эндотелиальных клетках сосудов. Однако путем подбора соответствующих доз и режима дозирования можно добиться

преимущественного действия ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбоксана A_2 , что связано с существенными различиями между тромбоцитами и эндотелиальными клетками.

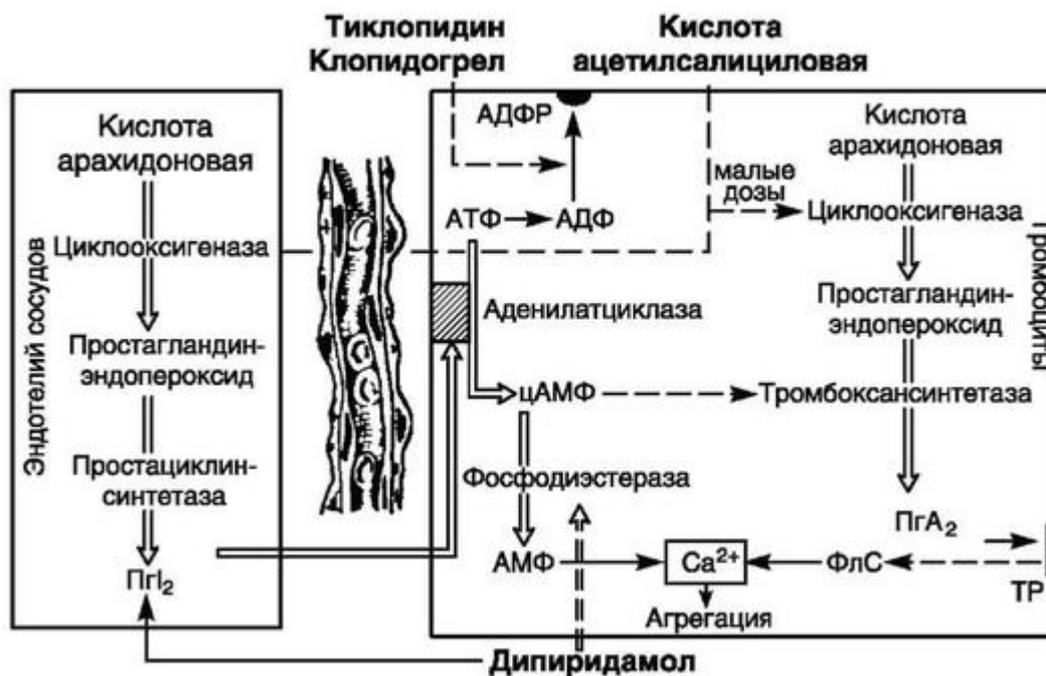


Рис. 18.3. Механизм действия ингибиторов агрегации тромбоцитов: АДФР - аденозиндифосфорные рецепторы тромбоцитов; TP - тромбоксановые рецепторы; ФлС - фосфолипаза С; PGI_2 - простагландин; TxA_2 - тромбоксан; сплошная линия - активация, пунктирная - торможение

Тромбоциты - безъядерные клетки, не имеют системы ресинтеза белка и, следовательно, не способны синтезировать цикло-оксигеназу. Именно поэтому при необратимом ингибировании циклооксигеназы нарушение синтеза тромбоксана A_2 сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита - в течение 7-10 сут.

Однако вследствие образования новых тромбоцитов антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты продолжается меньший период времени, и для достижения стабильного эффекта препарата его рекомендуют назначать 1 раз в сутки. В клетках эндотелия происходит ресинтез циклооксигеназы, вследствие чего ее активность восстанавливается уже через несколько часов после необратимого ингибирования ацетилсалициловой кислотой. При назначении препарата 1 раз в сутки не происходит существенного снижения синтеза простагландина.

Кроме того, ацетилсалициловая кислота приблизительно на 30% подвергается пресистемному метаболизму в печени, вследствие чего ее концентрация в системном кровотоке ниже, чем в портальной крови. В результате на тромбоциты, циркулирующие в портальном кровотоке, ацетилсалициловая кислота действует в более высоких концентрациях, чем на эндотелиальные клетки системных сосудов. Именно поэтому для подавления синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах необходимы меньшие дозы ацетилсалициловой кислоты, чем для подавления синтеза простагландина в клетках эндотелия. При увеличении дозы ацетилсалициловой кислоты ее угнетающее действие на синтез простагландина становится более выраженным, что может привести к уменьшению антиагрегантного эффекта препарата. В связи с указанными особенностями ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагреганта рекомендуют назначать в небольших дозах.

Как антиагрегант ацетилсалициловую кислоту используют для профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, для профилактики ишемического инсульта и тромбозов периферических сосудов, при аортокоронарном шунтировании и коронарной ангиопластике. В настоящее время препараты ацетилсалициловой кислоты, предназначенные для профилактики тромбозов, назначают внутрь в дозах 75-325 мг 1 раз в сутки (обычно 100 мг) на протяжении длительного времени.

Основные побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты связаны с угнетением циклооксигеназы. При этом нарушается образование простагландинов E_2 и I_2 (простациклина), которые оказывают гастропротекторное действие. В результате даже при непродолжительном применении ацетилсалициловая кислота может вызвать повреждение эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки (язвеноподобный эффект). При применении ацетилсалициловой кислоты возможны желудочно-кишечные кровотечения и другие геморрагические осложнения. Избирательное ингибирование циклооксигеназы приводит к активации липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты и к образованию лей-котриенов, обладающих бронхоконстрикторными свойствами. У больных бронхиальной астмой ацетилсалициловая кислота может провоцировать начало приступа («аспириновая астма»). Возможны аллергические реакции.

Индобуфен[®] уменьшает синтез тромбосана A_2 вследствие одновременного ингибирования циклооксигеназы и тромбосансин-тетазы. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, индобуфен вызывает обратимое ингибирование циклооксигеназы. При приеме препарата наблюдают относительное увеличение количества простациклина (увеличивается соотношение простациклин I_2 /тромбосан A_2). Индобуфен подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у ацетилсалициловой кислоты.

18.3.1.2. Агонисты простациклиновых рецепторов

Еще один путь уменьшения агрегации тромбоцитов - стимуляция простациклиновых рецепторов, для чего используют препарат простациклина эпопростенол[®]. Действие простациклина противоположно действию тромбосана A_2 не только на тромбоциты, но и на тонус сосудов. Он вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления, что используют при легочной гипертензии. Простациклин быстро разрушается в крови ($T_{1/2}$ около 2 мин), поэтому действует непродолжительно, следовательно, препарат следует вводить инфузионно. Из-за короткого действия эпопростенол не нашел широкого применения в качестве антиагреганта. Возможная область использования антиагрегантного действия эпопростенола - профилактика агрегации тромбоцитов при экстракорпоральном кровообращении.

18.3.1.3. Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты

Тиклопидин (Тиклид[®]) ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызываемую АДФ. Антиагрегантный эффект тиклопидина связан с образованием активного метаболита, который необратимо и селективно нарушает взаимодействие АДФ с рецепторами в мембране тромбоцитов. В результате устраняется стимулирующее действие АДФ на тромбоциты и снижается в них концентрация цитоплазматического Ca^{2+} , уменьшая экспрессию гликопротеинов IIb/IIIa в мембране тромбоцитов и их связывание с фибриногеном. Максимальный эффект при постоянном приеме тиклопидина достигается через 3-7 сут (время, необходимое для действия активного метаболита), а после отмены препарата сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 сут). Тиклопидин назначают при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, для предупреждения тромбоза при аортокоронарном шунтировании, ангиопластике, атеросклерозе периферических артерий. Препарат эффективен при приеме внутрь, назначают 2 раза в сутки во время еды. Применение тиклопидина

ограничено его побочными эффектами. Возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (20%), боли в животе, кожные высыпания (11-14%). Отмечают повышение в плазме крови содержания атерогенных липопротеинов. Кровоточивость является общим осложнением при применении антиагрегантов. Опасным осложнением является и нейтропения, которая встречается, по разным данным, у 1-2,4% больных, получавших тиклопидин в течение первых трех месяцев лечения. Возможны тромбо-цитопения, агранулоцитоз, очень редко - апластическая анемия. Именно поэтому необходим систематический контроль крови.

Клопидогрел (Плавикс*) сходен с тиклопидином по химической структуре, основным эффектам и механизму действия. Он является пролекарством, как тиклопидин, и метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Значимое ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается со второго дня лечения, максимальный эффект достигают через 4-7 сут. После отмены препарата действие его сохраняется в течение 7-10 сут. Клопидогрел превосходит тиклопидин по активности. В суточной дозе 75 мг клопидогрел вызывает такое же снижение агрегации тромбоцитов и удлинение времени кровотечения, что и тиклопидин в суточной дозе 500 мг. Применяют клопидогрел в основном по тем же показаниям, что и другие антиагреганты, внутрь 1 раз в день, независимо от приема пищи. Клопидогрел можно сочетать с препаратами аспирина, так как при совместном применении они усиливают действие друг друга, влияя на разные механизмы агрегации тромбоцитов. Однако велика вероятность усиления развития геморрагических осложнений. По сравнению с тиклопидином побочные эффекты клопидогрела выражены в меньшей степени (диарея 4,5%, сыпь 6%). Применение клопидогрела сопряжено с меньшим риском возникновения такого серьезного осложнения, как нейтропения (0,1%).

18.3.1.4. Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов

Дипиридамол (Курантил 25*, Персантин*) вначале был предложен как коронарорасширяющее средство. Позже была выявлена его способность угнетать агрегацию тромбоцитов. В настоящее время дипиридамол применяют в основном в качестве антиагреганта для профилактики тромбозов. Антиагрегантное действие дипиридамола связывают с повышением уровня цАМФ в тромбоцитах, в результате чего в них снижается концентрация цитоплазматического Ca^{2+} . У происходящего несколько причин. В частности, дипиридамол ингибирует фосфодиэстеразу, которая инактивирует цАМФ. Кроме того, дипиридамол угнетает захват аденозина эндотелиальными клетками и эритроцитами и его метаболизм (угнетает фермент аденозиндезаминазу) и тем самым повышает уровень аденозина в крови. Аденозин стимулирует A_2 -рецепторы тромбоцитов и повышает активность связанной с рецепторами аденилатциклазы. В результате в тромбоцитах увеличивается образование цАМФ и снижается уровень цитоплазматического Ca^{2+} . Дипиридамол также повышает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, вследствие чего вызывает вазорелаксацию.

Применяют дипиридамол для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также при заболеваниях периферических артерий. Назначают внутрь 3-4 раза в день за 1 ч до приема пищи. При применении дипиридамола возможны головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, диспепсические явления, кожная сыпь. Опасность кровотечений меньше, чем при применении ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамол противопоказан при стенокардии напряжения (возможен синдром обкрадывания).

Пентоксифиллин (Агапурин*, Трентал*), как и дипиридамол, ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень цАМФ. В результате в тромбоцитах снижается уровень цитоплазматического Ca^{2+} , приводя к уменьшению агрегации тромбоцитов. Пентоксифиллин обладает и другими свойствами: повышает деформируемость эритроцитов, снижает вязкость крови, оказывает сосудорасширяющее действие и, таким образом, улучшает микроциркуляцию.

Пентоксифиллин применяют при нарушениях мозгового кровообращения, расстройствах периферического кровообращения различного генеза, сосудистой патологии глаз. В качестве побочных эффектов отмечают диспепсические явления, головокружение, покраснение лица. Возможны понижение артериального давления, тахикардия, аллергические реакции, кровотечения. Он может провоцировать, как и дипиридамолом, приступы стенокардии напряжения.

18.3.1.5. Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa мембран тромбоцитов

Относительно недавно появилась принципиально новая группа антиагрегантов, которые непосредственно взаимодействуют с гликопротеинами IIb/IIIa мембран тромбоцитов, нарушая их связывание с фибриногеном. Первый препарат из группы - абциксимаб[®] (РеоПро[®]) представляет собой химерные мышинные/человеческие моноклональные антитела (*Fab* - фрагмент мышинных антител к гликопротеинам IIb/IIIa, соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина человека). Абциксимаб неконкурентно ингибирует связывание фибриногена с гликопротеинами IIb/IIIa в мембране тромбоцитов и, таким образом, нарушает их агрегацию. Агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч после однократного введения. Препарат вводят внутривенно (в виде инфузии) для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных артерий, в ряде случаев при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта. При применении препарата могут возникнуть кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутричерепные, в мочеполовых путях), тошнота, рвота, гипотензия, брадикардия, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения.

Поиски препаратов с таким же механизмом действия, но с менее выраженными аллергенными свойствами привели к созданию синтетических блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa, на основе бар-борина (пептид, выделенный из яда карликовой гремучей змеи). Был получен препарат эптифибатид (Интегрилин[®]), который конкурентно вытесняет фибриноген из связи с рецепторами и таким образом нарушает агрегацию тромбоцитов. Препарат вводят внутривенно в виде инфузии; антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 4-6 ч после прекращения инфузии. Препарат рекомендован для профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, чрескожной коронарной ангиопластике. Опасные осложнения при применении эптифибатиды: кровотечения, возможна тромбоцитопения.

Тирофибан[®] (агратат[®]) - непептидный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa, аналог тирозина. Как и эптифибатид, тирофибан конкурентно блокирует гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы. Вводят препарат внутривенно (инфузионно). Скорость наступле-

ния эффекта, продолжительность действия и показания к применению такие же, как у эптифибатиды. Побочные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения.

Препараты

Список Б

Дипиридамолом (*Dipyridamole*). Синоним: Курантил 25[®], Персантин[®].

Формы выпуска: таблетки (драже) 10, 25 и 75 мг; 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

Тиклопидин (*Ticlopidine*). Синонимы: Тиклид[®].

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г. Клопидогрел (*Clopidogrel*). Синонимы: Плавикс[®]. Форма выпуска: таблетки по 0,075 г. Пентоксифиллин (*Pentoxifylline*). Синонимы: Агапурин[®], Трентал[®], Флекситал[®]. Форма выпуска: таблетки по 100, 400, 600 мг; концентрат в/в, в/а 20 мг/мл.

Абциксимаб[®] (*Abciximab*). Синонимы: РеоПро[®].

Форма выпуска: раствор для инъекций 10 мг/5 мл, 40 мг/20 мл.

Безрецептурный отпуск

Ацетилсалициловая кислота (*Acidum acetylsalicylicum*). Синонимы: Аспирин кардио^{*}, Буферин^{*}, АСК-Кардио^{*}, Тромбо АСС^{*}.

Формы выпуска: таблетки по 50, 100, 325 мг.

18.4. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Повреждение сосудистой стенки инициирует не только агрегацию тромбоцитов, но и свертывание крови. Известно множество факторов (плазменных, тканевых, тромбоцитарных), которые являются участниками этого процесса. Большинство из них - белки плазмы крови, которые циркулируют в крови в неактивном состоянии, но последовательно активируются в процессе свертывания крови. Для объяснения действия лекарственных препаратов необходимо упомянуть фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), тромбопластин (фактор III), кальций (фактор IV), про-конвертин (фактор VII), фактор IX и фактор X. Факторы свертывания крови являются проферментами и в результате активации превращаются в протеолитические ферменты. Факторы VIII и V после активации выполняют роль белков-кофакторов соответствующих ферментов, повышающих их протеолитическую активность. Фактор VII изначально обладает невысокой протеолитической активностью, а в результате взаимодействия с тканевым фактором его протеолитическая активность быстро возрастает. Активированный фактор VII (фактор VIIa) вместе с тканевым фактором и Ca^{2+} образует комплекс, который вызывает частичный протеолиз факторов IX и X и, таким образом, активирует их. Фактор IXa, в свою очередь, дополнительно активирует фактор X (образуется фактор Xa). Фактор Xa действует на протромбин (фактор II) и превращает его в тромбин (фактор IIa). Тромбин вызывает частичный протеолиз фибриногена с образованием фибрина. Протеолитическая активация факторов свертывания крови в значительной степени ускоряется, когда они через ионы Ca^{2+} связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. Фосфолипиды выполняют роль своеобразной матрицы, на которой факторы свертывания собираются в комплексы при участии ионов Ca^{2+} . Скорость активации факторов в комплексах возрастает в 10 тысяч раз и более. Необходимым условием формирования таких комплексов является способность факторов II, VII, IX, X связываться с Ca^{2+} . Факторы содержат отрицательно заряженные остатки γ -карбоксиглутаминовых кислот, которые и обеспечивают их связывание с Ca^{2+} . Образование γ -карбоксиглутаминовых кислот происходит в печени при участии витамина К. При дефиците витамина К в крови появляются неполноценные II, VII, IX и X факторы свертывания крови; в результате нарушается образование фибрина.

Оптимальным для организма является наличие равновесия между процессами, способствующими как повышению, так и понижению свертываемости крови. Нарушения процесса свертывания крови в ту или другую сторону вызывают тяжелые заболевания.

В зависимости от характера влияния на процесс свертывания крови лекарственные средства разделяют на группы.

- Средства, уменьшающие свертываемость крови и препятствующие образованию тромбов: антикоагулянты, фибринолитики.
- Средства, повышающие свертываемость крови и уменьшающие кровотечения: гемостатики, коагулянты растительного происхождения и ингибиторы фибринолиза (антифибринолитики).

18.4.1. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Антикоагулянтами называют средства, которые ингибируют активные факторы свертывания непосредственно в крови или нарушают образование факторов свертывания в печени.

Антикоагулянты разделяют на две группы.

•Антикоагулянты прямого действия (действуют непосредственно в крови):

- гепарин стандартный (нефракционированный);
 - низкомолекулярные гепарины - эноксапарин натрия, над-ропарин кальция, далтепарин натрий;
 - гепариноиды - сулодексид;
 - препарат антитромбина III;
 - препараты гирудина - лепаирудин[®].
- Антикоагулянты непрямого действия, угнетающие синтез факторов свертывания в печени:
- производные кумарина - аценокумарол, варфарин;
 - производные индандиона - фениндион.

18.4.1.1. Антикоагулянты прямого действия

Гепарин натрия - сульфатированный гликозаминогликан (муко-полисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-уроно-вой кислоты. Он образуется тучными клетками во многих тканях; в больших количествах содержится в печени, легких, слизистой оболочке кишечника. Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота. В процессе выделения получают смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и различной молекулярной массой (от 3000 до 40 000 Д). Фракции с различной молекулярной массой несколько отличаются друг от друга по биологической активности и фармакокинетическим свойствам. Именно поэтому препараты гепарина, получаемые разными способами и из разных источников, могут обладать неодинаковой антикоагулянтной активностью, вследствие чего необходимо проводить их биологическую стандартизацию. Активность гепарина определяют по способности удлинять время свертывания крови (1 мг стандартного гепарина содержит 130 ЕД). Гепарин натрия оказывает действие на факторы свертывания крови только после образования комплекса с эндогенным антикоагулянтом анти-тромбином III. Антитромбин III - гликопротеин плазмы крови, является ингибитором сериновых протеаз, к которым относят факторы свертывания крови IIa (тромбин), IXa и Xa (а также XIa и XIIa), но инактивация факторов под действием одного антитромбина III протекает очень медленно. Гепарин вызывает конформационные изменения в молекуле антитромбина III, что приводит к ускорению процесса примерно в 1000 раз. Основное действие комплекса гепарин-антитромбин III направлено против тромбина и фактора Xa, но механизмы ингибирования факторов имеют некоторые отличия. Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина. В то же время быстрая инактивация фактора Xa комплексом гепарин-антитромбин III не требует связывания фактора с гепарином. Фракции гепарина с относительно короткой полимерной цепью, содержащей менее 18 сахаридных единиц, не могут одновременно присоединять антитромбин III и тромбин и поэтому не обладают антитромбиновой активностью. Их действие в основном связано с инактивацией фактора Xa и, следовательно, с нарушением превращения протромбина в тромбин.

Гепарин снижает уровень липидов в крови вследствие активации липопротеинлипазы, которая гидролизует триглицериды с освобождением свободных жирных кислот. Гепарин подавляет

пролиферацию гладкомышечных клеток. Он плохо всасывается при введении внутрь. В основном гепарин вводят внутривенно и иногда подкожно. При внутривенном введении действие наступает сразу и продолжается 2-6 ч. При подкожном введении гепарин начинает действовать через 1-2 ч, продолжительность действия составляет 8-12 ч (назначают 2-3 раза в сутки). Гепарин в крови связывается со многими белками, в том числе с такими, которые его нейтрализуют (тромбоцитарный фактор IV и некоторые другие). Высокий уровень таких белков в крови может вызвать относительную резистентность к препарату. Кроме того, гепарин связывается с макрофагами и эндотелиальными клетками, при этом происходит его дегградация (деполимеризация). Гепарин также метаболизируется в печени и выводится почками. Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, для предупреждения тромбоза периферических артерий, при протезировании клапанов сердца и экстракорпоральном кровообращении. Дозируют гепарин в ЕД.

Наиболее частые осложнения гепаринотерапии: кровотечения, причиной которых может быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения). Связывание гепарина с фактором Виллебранда, по-видимому, объясняет его ингибирующее воздействие на адгезию и агрегацию тромбоцитов. В таких случаях гепарин натрия отменяют, а при серьезных кровотечениях, кроме того, вводят внутривенно протамина сульфат, который нейтрализует гепарин, образуя с ним нерастворимый комплекс.

Тромбоцитопению наблюдают на 7-14 сут лечения примерно у 1-5% больных, получающих гепарин. Причиной тромбоцитопении является появление антител против комплекса гепарин-фактор IV тромбоцитов. Комплекс образуется на мембране тромбоцитов при нейтрализации гепарина фактором IV (гликопротеин тромбоцитарного происхождения), который высвобождается при агрегации тромбоцитов. У менее 1% больных с тромбоцитопенией наблюдают тромбоз вследствие активации тромбоцитов антителами к комплексу гепарин-фактор IV, что вызывает их агрегацию. Данное состояние требует отмены гепарина и назначения антикоагулянтов, не вызывающих тромбоцитопению, например данапароид[®].

При длительном введении гепарина (более 3 мес) может развиваться остеопороз, что особенно важно учитывать при назначении гепарина во время беременности. Довольно редким осложнением гепаринотерапии является гиперкалиемия, связанная с ингибированием синтеза альдостерона в надпочечниках.

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины состоят из фрагментов гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Д (в среднем 4000-5000 Д). Получают их путем фракционирования, гидролиза или деполимеризации обычного (нефракционированного) гепарина. Такие препараты, как и гепарин натрия, действуют на факторы свертывания через антитромбин III, но отличаются от гепарина тем, что в большей степени угнетают активность фактора Ха, чем фактора IIa; обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины - около 90%, стандартный гепарин - 20%); действуют более продолжительно, что позволяет их вводить 1-2 раза в сутки; имеют меньшее сродство к фактору IV тромбоцитов и поэтому реже вызывают тромбоцитопению; меньше опасность развития остеопороза.

В отечественной практике используют препараты низкомолекулярных гепаринов: **эноксапарин натрия** (клексан*), **надро-парин кальция** (фраксипарин*), **далтепарин** натрия (Фрагмин*). Препараты неоднородны по составу (содержат разные фракции гепарина), вследствие чего несколько отличаются друг от друга по физико-химическим и фармакокинетическим свойствам и по активности.

Низкомолекулярные гепарины в основном применяют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (в особенности после хирургического вмешательства), для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Препараты низкомолекулярных гепаринов показаны для профилактики и терапии тромбозов в акушерской практике. Вводят препараты только подкожно. Дозируют в МЕ.

Низкомолекулярные гепарины, как и препараты нефракционированного гепарина, могут вызвать кровотечения. В первые дни лечения возможна умеренная тромбоцитопения. Низкомолекулярные гепарины в ряде случаев повышают активность печеночных ферментов, могут вызвать аллергические реакции. Эффекты низкомолекулярных гепаринов не полностью устраняются введением протамина сульфата.

Гепариноиды - сульфатированные гликозаминогликаны, родственные по структуре гепаринам. Они, как и гепарин, усиливают ингибирующее действие антитромбина III на факторы свертывания крови. По многим важным характеристикам они отличаются от гепарина и низкомолекулярных гепаринов, поэтому их выделяют в особую группу. К данной группе принадлежат данапароид[®] и сулодексид. Получают препараты из слизистой оболочки кишечника свиньи.

Данапароид[®] (Органон[®]) содержит смесь гепаран сульфата, дерматан сульфата и хондроитин сульфата. Данапароид более выражено ингибирует фактор Ха, чем протромбин. Препарат вводят под кожу при профилактике и лечении венозных тромбозов. Данапароид не связывается с фактором IV тромбоцитов, поэтому не вызывает тромбоцитопению. Вследствие чего он показан в тех случаях, когда терапия гепарином осложнена тромбоцитопенией.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф*) состоит из смеси гепаран сульфата и дерматан сульфата. Сулодексид в большей степени снижает активность фактора Ха, мало влияя на активность протромбина. Препарат повышает фибринолитическую активность, оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, обладает гиполипидемическими свойствами. Сулодексид показан при заболеваниях периферических сосудов с повышенным риском тромбообразования. Существуют лекарственные формы препарата для парентерального (внутривенного и внутримышечного) введения и для приема внутрь.

Антитромбин III необходим для проявления антикоагулянтного действия гепарина, низкомолекулярных гепаринов, а также гепариноидов. При наследственной недостаточности антитромбина III используют его препарат, который вводят внутривенно. При длительном применении гепарина увеличивается потребление антитромбина III, вследствие чего его концентрация в крови заметно снижается, что уменьшает эффективность проводимой гепаринотерапии. В таких случаях вводят антитромбин III.

Гирудин представляет белок с молекулярной массой 7 кД, который впервые был обнаружен в слюнных железах медицинских пиявок *Hirudo medicinalis*. Гирудин[®], как и гепарин, относят к антикоагулянтам, действующим непосредственно в крови, но, в отличие от него, гирудин является прямым ингибитором тромбина. Гирудин[®] селективно связывается с тромбином и инактивирует его без участия антитромбина III. Ингибирование носит необратимый характер. В отличие от гепарина, гирудин обладает способностью ингибировать тромбин, связанный с тромбом, и, таким образом, задерживает рост тромба. Гирудин не взаимодействует с фактором IV тромбоцитов и поэтому не вызывает тромбоцитопению.

Для клинического применения получен рекомбинантный препарат гирудина - лепирудин[®] (Рефлюдан[®]), который рекомендуют использовать для профилактики возможных тромбоэмболических осложнений при тромбоцитопении, вызванной приемом гепарина. Вводят

лепидуриду внутривенно. Применение препарата может осложняться кровотечениями. Специфического антидота у препаратов гирудина нет.

18.4.1.2. Антикоагулянты непрямого действия

Препараты, в отличие от гепарина, не оказывают влияния на факторы свертывания непосредственно в крови. Они ингибируют синтез в печени белков плазмы крови, зависящих от витамина К: фактора II (протромбин), факторов VII, IX и X (рис. 18.4). Витамин К

необходим для образования функционально полноценных факторов, так как выполняет роль кофермента в реакции γ -карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. Коферментную активность проявляет восстановленная форма витамина К - гидрохинон. В процессе реакции карбоксилирования гидрохинон окисляется с образованием неактивного витамин К-эпоксида. Антикоагулянты непрямого действия препятствуют превращению (восстановлению) витамин К-эпоксида в активный витамин К-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, вследствие чего их относят к антагонистам витамина К.

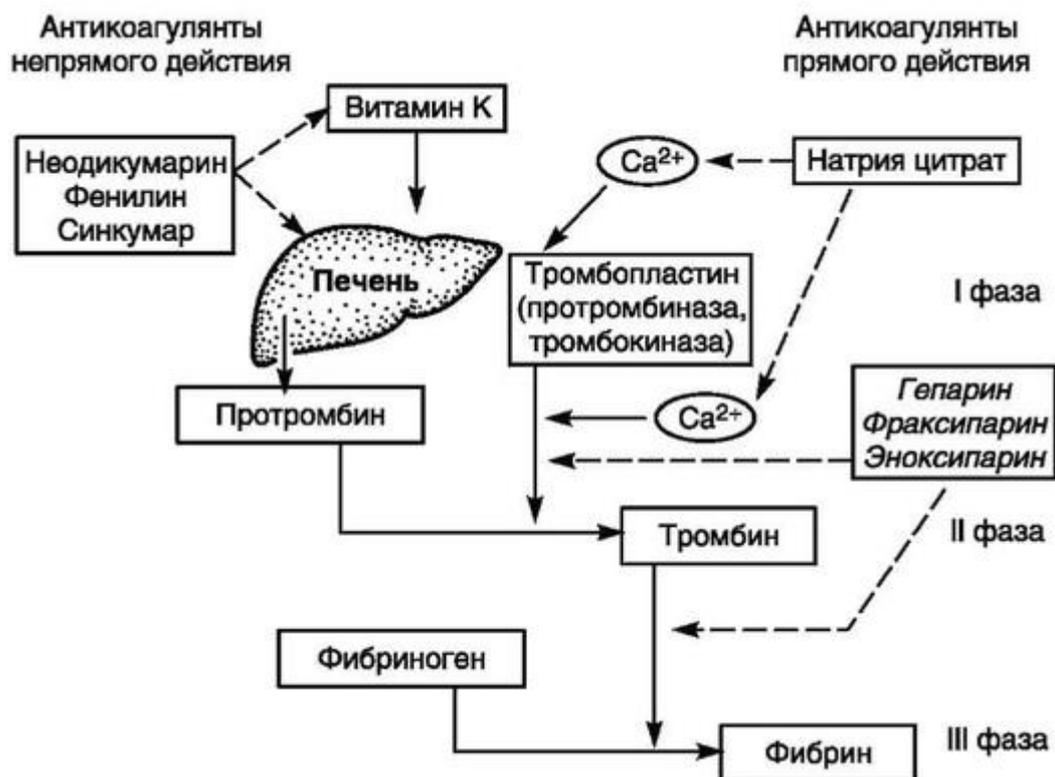


Рис. 18.4. Влияние антикоагулянтов прямого и непрямого действия на процесс свертывания крови: I фаза - образование тромбопластина; II фаза - образование тромбина; III фаза - образование фибрина (стадия образование сгустка); сплошная линия - активация, пунктирная - торможение

Антикоагулянты непрямого действия снижают концентрацию факторов свертывания в крови не сразу. Их действие характеризуется латентным периодом. Разные препараты группы несколько отличаются по скорости развития эффекта. Антикоагулянтный эффект аценокумарола достигает максимальной величины через 24-48 ч, а этил бискумацетата - через 12-30 ч. Медленное развитие эффекта объясняется тем, что при введении препаратов антикоагулянтов непрямого действия в крови еще какое-то время циркулируют полноценные факторы свертывания. Препараты антикоагулянтов непрямого действия в среднем действуют около 2-4 сут и обладают способностью к кумуляции.

Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоземболий (тромбозов глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии, тромбоземболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий, инфаркте миокарда, протезировании клапанов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде. Препараты вводят внутрь. Лечение проводят под обязательным контролем содержания протромбина в плазме крови. Методом контроля является определение протром-бинового времени - показателя, величина которого зависит от содержания в крови протромбина, факторов IX и X.

Наиболее частыми осложнениями при применении препаратов антикоагулянтов непрямого действия являются кровотечения. Риск возникновения кровотечений усиливается при одновременном применении аспирина* и других антиагрегантов. Для остановки кровотечений, вызванных приемом антикоагулянтов непрямого действия, следует вводить препараты витамина K₁, концентрат протромбинового комплекса (содержит II, VII, IX, X факторы).

К другим побочным эффектам антикоагулянтов непрямого действия относят аллергические реакции, диарею, дисфункцию печени, некроз кожи. Препараты антикоагулянтов непрямого действия проникают через плаценту и могут оказывать тератогенное действие, поэтому они противопоказаны при беременности. Фениндион (фенилин*) помимо перечисленных побочных эффектов может вызвать угнетение кроветворения.

Препараты

Список А

Этил бискумацетат (*Ethyl biscoumacete*).

Синоним: Неодикумарин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,3 г, суточная - 0,9 г.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Аценокумарол (*Acenocoumarolum*).

Синоним: Синкумар*.

Форма выпуска: таблетки по 0,002 и 0,004 г.

Фениндион (*Phenindione*).

Синоним: Фенилин*.

Форма выпуска: таблетки по 0,03 г.

Рецептурный отпуск

Гепарин натрия.

Применяют в виде натриевой соли, растворимой в воде. Формы выпуска: раствор во флаконах по 5 мл с активностью 5000, 10 000, 20 000 ЕД в 1 мл; гепариновая мазь в тубах по 25 г.

Фраксипарин* (*Fraxiparin*).

Форма выпуска: раствор для инъекций (содержит в 1 мл 10 250 МЕ), по 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 и 1 мл. Эноксапарин натрия (*Enoxaparinum natrium*). Синоним: Клексан*.

Форма выпуска: ампулы (содержат в 0,1 мл 0,01 мг) по 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1 мл.

Безрецептурный отпуск

Пиявки.

Пиявки для медицинских целей хранят в свежей воде в глубоком сосуде, закрытом мешковиной. Пиявки плохо переносят холод, поэтому в холодную погоду их держат в теплом месте. Пиявок не кормят. Перед употреблением во избежание заноса инфекции необходимо тщательно прочистить им хоботки. Каждая пиявка всасывает 5-7 мл крови; обычно одновременно ставят 2-4 пиявки. Для снятия пиявок посыпают натрием хлоридом. Для прекращения последующего кровотечения накладывают давящую повязку.

18.4.2. Средства, повышающие свертывание крови (гемостатики)

Гемостатиками называют средства, которые повышают свертывание крови, применяют для остановки кровотечений.

Средства, повышающие свертывание крови, относят к гемостатическим или антигеморрагическим. К ним относят вещества, которые необходимы для образования факторов свертывания крови (препараты витамина К), и препараты факторов свертывания крови.

18.4.2.1. Препараты витамина К

Витамин К существует в виде двух форм: витамин К₁* (филлохинон), обнаруженный в растениях, и витамин К₂* - группа соединений (менахиноны), синтезируемые микроорганизмами (в частности, микрофлорой кишечника человека). Витамины К₁ и К₂ - жирорастворимые соединения, которые являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона; они различаются по длине и характеру боковой углеродной цепи. Витамин К₁ получен синтетическим способом, его препарат известен под названием фитоменадион*. Синтезирован водорастворимый предшественник витамина К - 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион), обладающий провитаминной активностью. Соединение было названо витамином К₃. Производное витамина К₃ менадиона натрия бисульфит используют в медицинской практике под названием викасол*.

Витамин К необходим для синтеза протромбина (фактора II) и факторов свертывания крови VII, IX и X в печени. Известно участие витамина К в синтезе белка костной ткани остеокальцина.

Структура всех витамин К-зависимых белков имеет общую особенность - белки содержат остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот, которые связывают ионы Ca²⁺. Витамин К-гидрохинон является коферментом в реакции γ-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. При недостаточности в организме витамина К в крови появляются неактивные предшественники факторов свертывания крови, вследствие чего дефицит витамина К в организме очень быстро приводит к нарушению свертывания крови. Именно поэтому основными и наиболее ранними проявлениями К-витаминной недостаточности являются кровотечения и кровоизлияния.

Препараты витамина К используют для предупреждения и остановки кровотечений и других геморрагических осложнений, вызванных недостаточностью витамина К в организме. Так, препараты применяют при геморрагическом синдроме новорожденных. К-авитаминоз у новорожденных может быть вызван недостаточным поступлением витамина К₁ и отсутствием микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К₂. Для предупреждения осложнений рекомендуют профилактическое введение витамина К₁ новорожденным в первые часы жизни.

Препараты витамина К показаны при снижении всасывания его в кишечнике, что может быть связано с нарушением выделения

желчи при обтурационной желтухе (желчь необходима для всасывания жирорастворимого витамина К) или с синдромом мальабсорбции (при спру, энтероколитах, болезни Крона и др.).

При кровотечениях, вызванных антикоагулянтами непрямого действия, эффективны препараты витамина К₁, которые вводят внутрь и внутривенно медленно.

Препараты витамина К могут вызывать аллергические реакции (сыпь, зуд, эритему, бронхоспазм). При внутривенном введении возникает риск анафилактических реакций. При применении препаратов витамина К₃ (викасол*) существует опасность развития гемолитической анемии и гипербилирубинемии у новорожденных.

18.4.2.2. Препараты факторов свертывания крови

Необходимость в препаратах возникает при недостаточности одного или нескольких факторов свертывания крови. Фактор свертывания крови VIII (Гемофил М*, Иммунал*) представляет очищенную лиофилизированную фракцию человеческой плазмы, содержащую фактор VIII. Криопреципитат - концентрат белков плазмы крови, в состав которого, кроме фактора VIII, входят фактор Виллебранда и фибриноген. Препараты фактора VIII вводят внутривенно при наследственной (гемофилия А) и приобретенной недостаточности фактора VIII. Криопреципитат, кроме того, используют для заместительной терапии при болезни Виллебранда (наследственная недостаточность фактора фон Виллебранда) и афибриногенемии. При введении препаратов могут появиться побочные реакции в виде тахикардии, артериальной гипотензии, одышки. Возможны аллергические реакции: крапивница, повышение температуры тела, анафилактический шок, а также гемолиз эритроцитов.

Все препараты факторов свертывания, получаемые из плазмы крови, имеют существенный недостаток - возможность передачи вирусных инфекций (ВИЧ, гепатита). В настоящее время получены рекомбинантные препараты фактора VIII и фактора Виллебранда, применение которых снижает риск инфицирования.

Кроме препаратов факторов свертывания, при легкой форме гемофилии А и болезни Виллебранда применяют аналог аргинин-вазопрессина десмопрессин (Адиуретин®). Десмопрессин повышает уровень фактора Виллебранда в плазме крови, способствуя его выделению из эндоплазматического ретикула эндотелиальных клеток, и увеличивает активность фактора VIII в плазме крови. Препарат вводят парентерально.

Концентрат факторов протромбинового комплекса - фактор IX комплекса (Иммунин*), представляющий очищенную фракцию человеческой плазмы, обогащенную фактором IX; применяют его при врожденном (гемофилия В) и приобретенном дефиците фактора IX, а также при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. Побочные эффекты такие же, как и у препаратов фактора VIII.

Местно для остановки кровотечений используют препарат тромбина (получают из плазмы крови доноров), а также гемостати-ческие губки (коллагеновую, желатиновую). Применяют препараты для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов.

Кроме того, для остановки маточных, легочных, почечных, кишечных и других кровотечений используют препараты лекарственных растений (листья крапивы, траву тысячелистника обыкновенного, траву горца птичьего, траву горца почечуйного, кору калины, цветки арники, лагохилуса цветки и листья). Применяют лекарственные растения в виде настоев, настоек и экстрактов внутрь и местно.

18.5. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПРОЦЕССЫ ФИБРИНОЛИЗА

При образовании тромбов происходит активация фибрино-литической системы, которая обеспечивает растворение (лизис) фибрина и разрушение тромба, приводя к восстановлению нормального кровотока.

В процессе фибринолиза происходит превращение неактивного плазминогена в плазмин (фибринолизин) при участии активаторов плазминогена. Плазмин гидролизует фибрин с образованием растворимых пептидов (рис. 18.5). Плазмин не обладает специфичностью и вызывает также разрушение фибриногена и некоторых других факторов свертывания крови, что повышает риск развития кровотечений. Плазмин, циркулирующий в крови, быстро инактивируется α_2 -антиплазмином и другими ингибиторами, поэтому в норме не оказывает системного фибринолитического действия. Однако при определенных патологических состояниях или при применении фибринолитических средств возможна чрезмерная активация системного фибринолиза, что может стать причиной кровотечений.

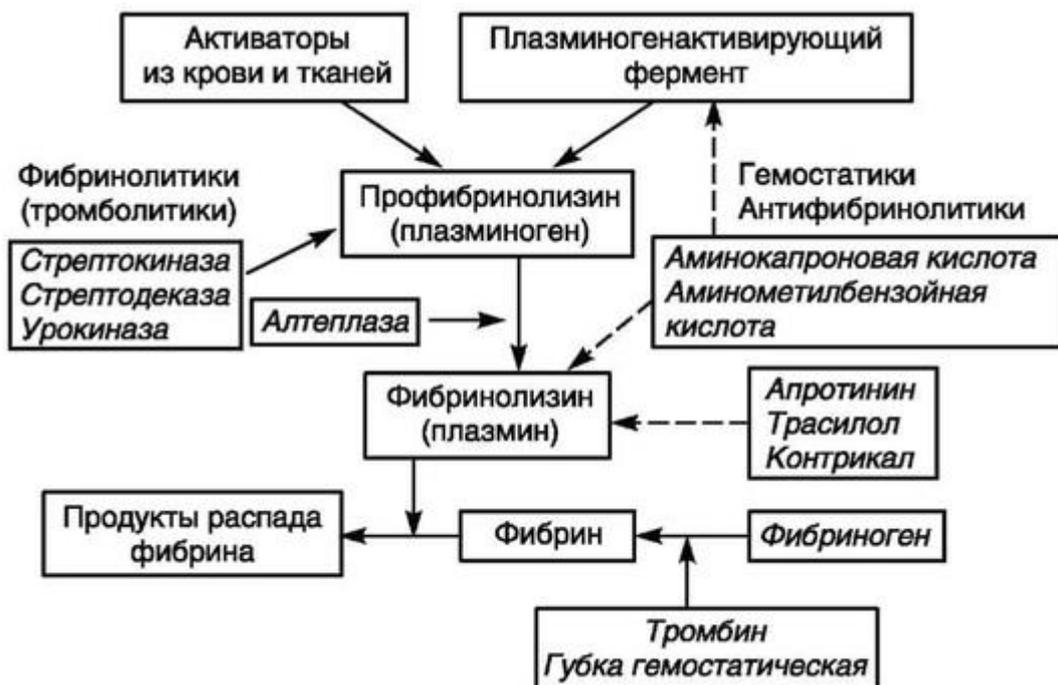


Рис. 18.5. Влияние лекарственных средств на процесс фибринолиза: Сплошная линия - активация; пунктирная - торможение

18.5.1. Фибринолитические (тромболитические) средства

Фибринолитическими называют средства, которые применяют для растворения образовавшихся тромбов при коронарном тромбозе (остром инфаркте миокарда), тромбозе глубоких вен, остром тромбозе периферических артерий, тромбоземболии легочной артерии.

В качестве фибринолитических средств применяют препараты, которые активируют плазминоген: препараты стрептокиназы, препараты тканевого активатора плазминогена, препараты уроки-назы.

18.5.1.1. Препараты стрептокиназы

Стрептокиназа (целиаза*) - высокоочищенный белковый препарат, получаемый из культуры β -гемолитического стрептококка. Стрептокиназа приобретает протеолитическую активность только в комплексе с плазминогеном. При введении стрептокиназы образуется эквимольный комплекс стрептокиназа-плазминоген, который превращает плазминоген в плазмин. Действие стрепто-киназы на плазминоген проявляется как в тромбе, так и в плазме крови. Стрептокиназу вводят внутривенно капельно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (наиболее эффективна первые 3-6 ч), при тромбозе глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии, тромбозах сосудов сетчатки. Дозируют стрептокиназу в МЕ. Частым осложнением при применении стрептокиназы являются кровотечения, которые могут

быть связаны с активацией плазминогена, циркулирующего в крови (образующийся плазмин разрушает фибриноген в результате снижается агрегация тромбоцитов), и с растворением физиологических тромбов. Возможны тошнота, рвота, артериальная гипотензия. Вследствие антигенных свойств стрептокиназа может вызвать аллергические реакции, включая анафилактический шок. Опасность осложнений возрастает при повторном введении препарата. Циркулирующие в крови антитела могут инактивировать стрептокиназу и снижать эффективность терапии. Существует препарат стрептокиназы пролонгированного действия - стрепто-деказа. Продолжительность фибринолитического действия стреп-тодеказы составляет 48-72 ч.

Анистреплаза^р (эминаза^р) представляет комплекс стрептоки-назы с ацилированным лизин-плазминогеном. Ацильная группа в молекуле плазминогена закрывает его каталитический центр, что препятствует активации плазминогена. Препарат является пролекарством и после отщепления ацильной группы приобретает способность превращать плазминоген в плазмин. Скорость деацилирования и, следовательно, скорость образования активного препарата зависят от характера ацильной группы и могут составлять от 40 мин до нескольких часов. Анистреплазу вводят внутривенно. После однократного введения фибринолитический эффект сохраняется 4-6 ч. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у стрептокиназы.

18.5.1.2. Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы

Тканевые активаторы плазминогена и урокиназы являются основными физиологическими активаторами плазминогена. Тканевый активатор плазминогена продуцируется эндотелиальными клетками и вызывает частичный протеолиз плазминогена, в результате чего превращается в плазмин. Отличительной особенностью тканевого активатора является высокое сродство к фибрину, который в сотни раз ускоряет его действие на плазминоген. В результате тканевый активатор с большей скоростью активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Таким образом, действие тканевого активатора плазминогена ограничено влиянием фибрина тромба. Попадая в кровоток, тканевый активатор связывается со специфическим ингибитором и поэтому мало действует на циркулирующий в крови плазминоген и в меньшей степени снижает уровень фибриногена. Для клинического использования получен рекомбинантный препарат тканевого активатора плазминогена алтеплаза (актилизе^{*}). Препарат вводят внутривенно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (эффективен в первые 6-12 ч), при тромбоэмболии легочной артерии. Быстро метаболизируется в печени ($t_{1/2}$ 5-10 мин). Несмотря на то что алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении часто возникают геморрагические осложнения. В отличие от стрептокиназы, препарат не обладает антигенными свойствами.

Урокиназа образуется клетками почек; обнаружена в моче. В почках образуется одноцепочечная урокиназа (проурокиназа), которая под действием плазмина превращается в активную форму - двухцепочечную урокиназу. Двухцепочечная урокиназа оказывает прямое активирующее действие на плазминоген (не требуется образования комплекса с плазминогеном). Препарат двухцепочечной урокиназы получают из культуры эмбриональных клеток почек человека. Применяют ее при остром инфаркте миокарда, венозном и артериальном тромбозах, тромбоэмболии легочной артерии. Вводят внутривенно. Дозируют в МЕ. В сравнении с тканевым активатором плазминогена, урокиназа в большей степени действует на циркулирующий в крови плазминоген, в результате образующийся в крови плазмин вызывает распад фибриногена, снижается агрегация тромбоцитов. Основными побочными эффектами являются кровотечения. Препарат не обладает антигенными свойствами.

Получен рекомбинантный препарат одноцепочечной урокина-зы (проурокиназы) саруплаза^р, проявляющий большую специфичность по отношению к фибрину тромба, чем урокиназа.

18.5.2. Антифибринолитические средства

Антифибринолитическими называют средства, применяемые для остановки кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы, при травмах, хирургических вмешательствах, родах, заболеваниях печени, простатитах, менор-рагиях, а также при передозировке фибринолитических средств.

Для этих целей используют препараты, которые ингибируют активацию пламиногена или являются ингибиторами пламина.

Аминокапроновая кислота связывается с пламиногеном и препятствует его превращению в пламин. Кроме того, она препятствует действию пламина на фибрин. Препарат вводят внутрь и внутривенно. Возможны побочные эффекты: артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии, головокружение, тошнота, диарея. Сходным действием обладает аминотетилбензойная кислота (амбен^р).

Транексамовая кислота (транексам^{*}, циклокапрон^{*}) является ингибитором активации пламиногена. Препарат вводят внутрь и внутривенно. По эффективности он превосходит аминокапроно-вую кислоту, действует более продолжительно. Вызывает диспеп-тические явления (анорексия, тошнота, рвота, диарея), головокружение, сонливость. Возможны кожные аллергические реакции.

Апротинин (Гордокс^{*}, Контрикал^{*}, Трасилол 500 000^{*}, Ингитрил^{*}) ингибирует пламин и другие протеолитические ферменты. Препарат вводят внутривенно. Побочные эффекты: артериальная гипотензия, тахикардия, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Препараты

Список Б

Менадиона натрия бисульфит (*Menadionum*). Синоним: Викасол^{*}.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,03 г, суточная - 0,03 г.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,015 г; ампулы по 1 мл 1% раствора.

Безрецептурный отпуск

Кислота аминокaproновая (*Acidum aminocapronicum*). Формы выпуска: флаконы по 100 мл стерильного 5% раствора в изотоническом растворе натрия хлорида.

Фибринолизин (*Fibrinolisinum*).

Форма выпуска: флаконы по 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 ЕД, с флаконами изотонического раствора натрия хлорида по 100, 200, 300, 400 мл.

Стрептокиназа (*Streptokinase*). Синоним: Целиаза^{*}.

Форма выпуска: в запаянных ампулах по 250 000 и 500 000 ЕД.

18.6. СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ. КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИЕ (ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ) ЖИДКОСТИ

Кровезамещающие жидкости - средства, применяемые с лечебной целью в качестве заменителей или корректоров крови.

Необходимость в переливании крови или кровезаменителей возникает при кровопотере, шоке различного происхождения, интоксикации организма, нарушении белкового обмена, кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса. В настоящее время существуют кровезамещающие жидкости, обладающие отдельными свойствами крови или комплексом ее свойств. Их делят на несколько групп: гемодинамические (противошоковые) - для лечения геморрагического шока (при кровопотерях) и других видах шока; дезинтоксикационные - для лечения интоксикаций различной этиологии; средства для парентерального питания. В последнее время получены кровезаменители с функцией переноса кислорода и стимуляции гемопоэза (препарат полифер*).

Кровезаменители гемодинамического (противошокового) действия должны длительное время удерживаться в системе кровообращения, восстанавливая артериальное давление.

Для их получения используют декстран и желатин. На основе декстрана получены препараты полиглюкин* и реополиглюкин*. Они быстро и на продолжительный срок повышают артериальное давление. Эффективность гемодинамического действия полиглюкина* объясняется высокими коллоидно-осмотическими свойствами и способностью длительно находиться в кровяном русле. Полиглюкин* и реополиглюкин* применяют внутривенно, иногда внутриартериально при острой кровопотере, травматическом, послеоперационном и ожоговом шоке.

Из желатина получен кровезаменитель желатиноль* со средней молекулярной массой 20 000 Д. Он содержит ряд аминокислот (цистин, метионин, пролин и др.). Желатиноль* вводят в вену или артерию при кровопотерях, операционном и травматическом шоке.

Противошоковое действие кровезамещающих жидкостей значительно усиливается при добавлении наркотических анальгетиков (промедол*, морфин), а также лекарственных средств, усиливающих сердечно-сосудистую и дыхательную деятельность.

При кровопотерях можно вводить в вену солевые растворы, изотоничные плазме крови: 0,9% раствор натрия хлорида изотонический для инъекций, раствор Рингера*, растворы Ацесоль*, Дисоль*, Трисоль*, Хлосоль*. Их вводят в вену капельно. Недостатком растворов является непродолжительность гемодинамического действия (они быстро выводятся из организма). Солевые растворы чаще применяют при обезвоживании организма, вызванном ожогами, неукротимой рвотой, поносами, а также при интоксикациях.

Дезинтоксикационные кровезаменители вводятся в вену при токсических формах острых желудочно-кишечных заболеваний, острых и хронических отравлениях. На основе низкомолекулярного полимера поливинилпирролидона созданы препараты поливидон (гемодез*) и энтеродез*, с меньшей молекулярной массой (молекулярная масса гемодеза и энтеродеза около 12 600 Д). Механизм противотоксического действия гемодеза обусловлен его способностью связывать токсины или продукты распада, циркулирующие в крови, и быстро выводить их из организма.

Парентеральное питание необходимо при заболеваниях, сопровождающихся гипопроteinемией (уменьшением общего количества белка крови) различного происхождения (голодание, авитаминозы, истощение организма и т.п.), а также при подготовке к операциям ослабленных больных. При таких состояниях применяют белковые гидролизаты: казеина гидролизат* и гидролизин сухой*, полиамин*, получаемые путем кислотного гидролиза. Гидролизаты вводят внутривенно, подкожно или через зонд в желудочно-кишечный тракт. Препараты содержат сбалансированную смесь аминокислот, легко усвояемую организмом.

Изотонический (5%) раствор декстрозы вводят как источник легко усвояемого организмом углевода - ценного питательного материала. При «сгорании» глюкозы выделяется большое количество энергии, используемой для осуществления многих функций организма. Растворы глюкозы широко используют при лечении шока различной этиологии, они являются составной частью многих кровезамещающих жидкостей; их применяют для разведения некоторых сердечных гликозидов, вводимых внутривенно. Кроме того, глюкозу назначают при гипогликемии, заболеваниях печени, инфекционных болезнях, интоксикациях и других патологических состояниях.

Аминокислоты в организме участвуют в синтезе белков, ферментов, гормонов, а также способствуют обезвреживанию токсических веществ. Наиболее эффективными для парентерального белкового питания являются сбалансированные аминокислотные смеси. Полиамин* содержит незаменимые аминокислоты, некоторые заменимые, а также сорбит, ионы калия, натрия, магния.

Препарат липофундин МСТ/ЛСТ 20%* изготовлен из очищенного соевого масла в виде жировой эмульсии. Липофундин содержит жировые компоненты в виде триглицеридов - с длинной цепью (ЛСТ) и средней длины цепью (МСТ). Его вводят при тяжелых поражениях пищеварительного тракта, голодании, бессознательном состоянии.

Препараты

Полиглюкин* (*Polyglucinum*).

Стерильный раствор частично гидролизованного декстрана в изотоническом растворе натрия хлорида. Форма выпуска: флаконы по 400 мл. Желатиноль* (*Gelatinolum*).

Коллоидный 8% раствор частично расщепленного пищевого желатина. Форма выпуска: флаконы по 250, 500 мл. Гемодез* (*Hemodesum*).

Водно-солевой раствор, содержащий 6% низкомолекулярного поли-винилпирролидона, ионы натрия, кальция, калия, магния, хлора. Форма выпуска: флаконы по 100, 250 и 400 мл. Раствор Рингера* (*Solutio Ringer*).

Состав: натрия хлорида 9 г, натрия гидрокарбоната и калия хлорида по 0,02 г, глюкозы 1 г, вода для инъекций до 1 л. Глюкоза* (*Glucosum*).

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,5 и 1 г; ампулы по 10, 20, 50 мл 5, 25 и 40% раствора.

СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В группу средств, действующих на функции почек, входят мочегонные (диуретические) средства, которые увеличивают мочеотделение (диурез), и противоподагрические или урикозурические средства, которые уменьшают образование мочевых конкрементов, повышают их растворимость и увеличивают их выделение с мочой.

19.1. МОЧЕГОННЫЕ (ДИУРЕТИЧЕСКИЕ)

СРЕДСТВА

Мочегонными (диуретическими) называют средства, которые увеличивают образование мочи.

Отечный синдром характеризуется избыточной задержкой воды в организме, что проявляется накоплением жидкостей в тканях и серозных полостях (плевральной и брюшной полости). В развитии отеков играют роль почечные и внепочечные факторы. Отеки наблюдают при различных заболеваниях: сердечной недостаточности, нефрозах (поражение канальцев почек в результате длительных гнойных процессов и токсических воздействий), заболеваниях печени (например, цирроз), сопровождающихся застоем в системе воротной вены. Отеки обычно сопровождаются уменьшением диуреза (олигурия). При изменении суточного диуреза количество выделившейся мочи в той или иной степени меньше количества выпитой больным жидкости. Полное отсутствие мочи (анурия) - опасное состояние, так как наступает отравление организма продуктами белкового распада (уремия), вплоть до смертельного исхода.

Диуретические средства применяют в качестве вспомогательных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сердечной недостаточности), при болезнях печени и почек, при эндокринных заболеваниях, сопровождающихся отеками; для предупреждения и лечения отека мозга и легких, при черепно-мозговых травмах. Некоторые мочегонные средства используют в офтальмологической практике (при глаукоме).

Диуретические быстродействующие средства применяют при острых отравлениях для выведения токсических веществ (яда) из организма.

Морфологической единицей почек является нефрон. Каждый нефрон состоит из сосудистого клубочка (гломерула), капсулы клубочка и канальцев. В сосудистом клубочке нефрона происходит фильтрация плазмы крови из капилляров в полость капсулы. Эндотелий капилляров не пропускает форменные элементы крови и белок. Фильтрат, называемый первичной мочой, из клубочка через капсулу поступает в канальцы нефрона. Канальцы, в которые поступает первичная моча, представляют трубочки с однослойными стенками. Канальцы делятся на отделы (рис. 19.1): проксимальный каналец, переходящий в петлю нефрона (Генле) (U-образная трубка), которая имеет нисходящий и восходящий отделы, и дистальный каналец, по которому моча проходит из каждого нефрона в собирательные трубки, а из них в почечные лоханки и через мочеточники в мочевой пузырь.

На функцию почек большое влияние оказывают два гормона: альдостерон - гормон коркового вещества надпочечников; и вазопрессин - антидиуретический гормон гипофиза. Альдостерон усиливает обратное всасывание натрия в дистальных канальцах. При отеках секреция альдостерона повышена, что приводит к накоплению в организме ионов натрия. Избыточное содержание натрия рефлекторным путем усиливает секрецию антидиуретического гормона. Последний нарушает обратное всасывание воды в почечных канальцах, что способствует выравниванию концентрации ионов натрия до физиологического уровня. Первичным в

возникновении отека является задержка натрия в организме, задержка воды - явление вторичное.

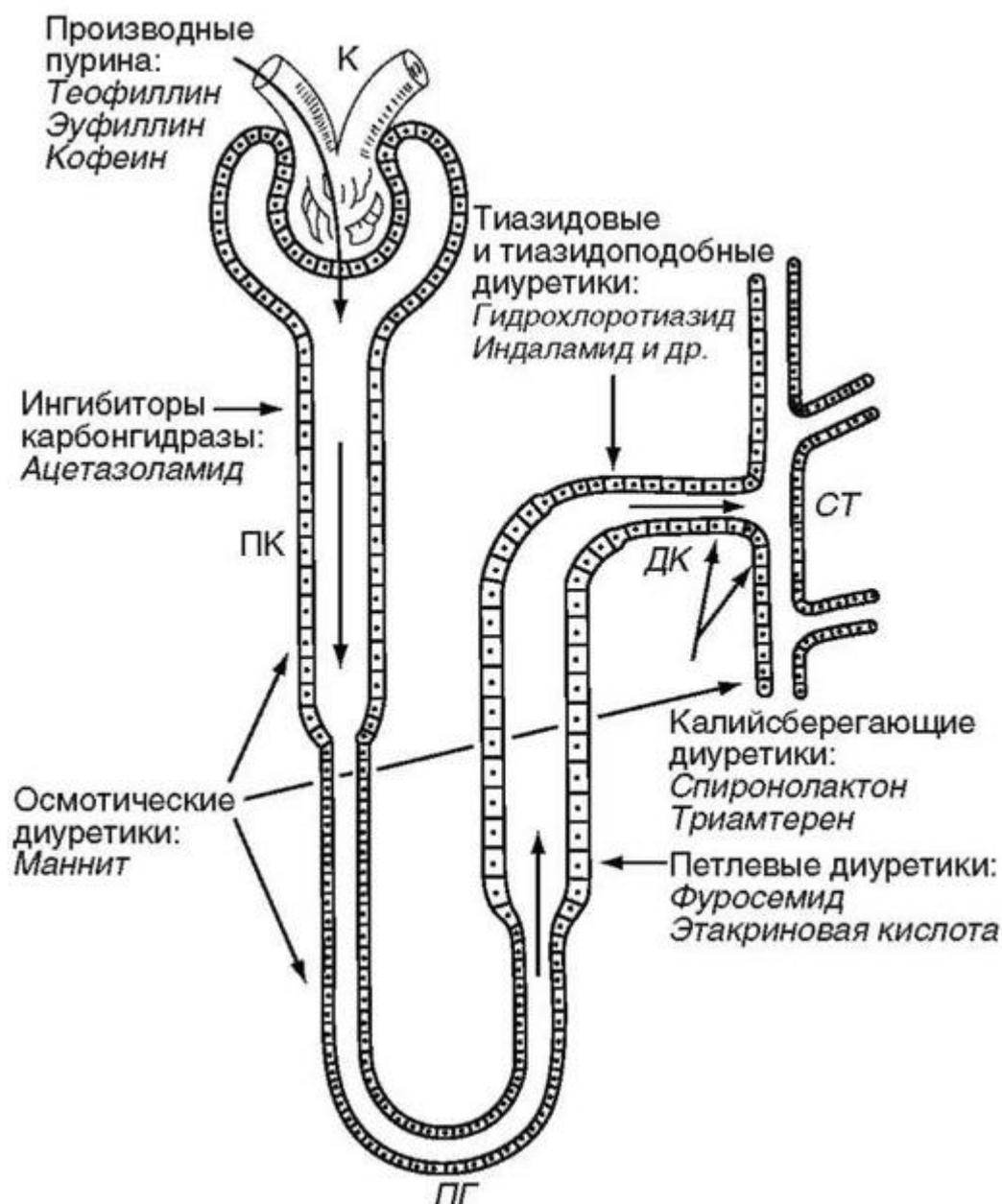


Рис. 19.1. Локализация действия диуретических средств: К - сосудистый клубочек; ПК - проксимальный каналец; ПГ - петля нефрона (петля Генле); ДК - дистальный каналец; СТ - собирательная трубка

Клубочковая фильтрация зависит, главным образом, от давления крови в капиллярах и давления жидкости в клубочковой капсуле. Чем выше уровень давления крови, тем интенсивнее клубочковая фильтрация. За сутки через сосуды почек человека протекает в среднем 1500-2000 л крови. В клубочках отфильтровывается 140-160 л первичной мочи. В канальцах, куда поступает первичная моча, идет интенсивный процесс обратного всасывания (реабсорбция) жидкой фазы фильтрата - воды. В канальцах, помимо воды, обратно всасываются ионы натрия, хлора, калия. В результате до 99% воды из первичной мочи обратно всасывается в канальцах и выделяется в сутки лишь 1,5 л мочи. В почках образуется моча, которая выводится из организма через мочевыводящие пути. Вода составляет 98% мочи, в которой растворены все конечные продукты азотистого обмена (мочевина, мочевая кислота, креатин и др.). С мочой из организма

выделяются также продукты окисления белков, жиров, углеводов и соли. Существует прямая зависимость между обратным всасыванием воды и образованием мочи. Задержка (угнетение) реабсорбции натрия в канальцах приводит к угнетению реабсорбции воды и увеличению образования и выделения мочи - усилению диуреза.

Учитывая физиологические механизмы образования мочи, достигнуть мочегонного эффекта можно за счет уменьшения реаб-сорбции ионов натрия и воды. Уменьшить реабсорбцию натрия возможно разными путями: угнетая функции эпителия почечных канальцев, препятствуя действию альдостерона на почечные канальцы, а также повышая осмотическое давление в просвете почечных канальцев.

Мочегонные или диуретические средства по механизму действия классифицируют на группы.

- Диуретики, оказывающие прямое действие на эпителий почечных канальцев и уменьшающие реабсорбцию (обратное всасывание) ионов натрия и воды. Группу средств называют также салуретиками (от лат. *sal* - соль), т.е. они выводят соль:
 - тиазидные диуретики - гидрохлортиазид, циклометиазид*;
 - тиазидоподобные диуретики - хлорталидон, индапамид, клопамид*;
 - петлевые диуретики - фуросемид, этакриновая кислота;
 - калийсберегающие диуретики - триамтерен.
- Антагонист альдостерона, калийсберегающий диуретик спи-ронолактон.
- Ингибиторы карбангидразы - ацетазоламид.
- Осмотические диуретики - маннит.
- Комбинированные препараты - триампур композитум*, адельфан-эзидрекс*, вискалдикс*, кристепин*, капозид*, три-амтел*, рениприл* и др.
- Мочегонные средства растительного происхождения - листья брусники, плоды можжевельника, листья толокнянки*, трава хвоща полевого, листья ортосифона тычиночного, лес-пеплан*.

19.1.1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают реаб-сорбцию ионов натрия и хлора (блокируют Na^+/Cl^- -котранспорт) в начальной части дистального канальца в эквивалентных количествах. Реабсорбция ионов калия, магния и бикарбонатов угнетается меньше, задерживается выведение ионов кальция. Препараты обладают средней силой мочегонного действия, увеличивая экскрецию натрия на ~5-10%, но различны по продолжительности эффекта.

Гидрохлортиазид (дихлортиазид*, гипотиазид*) хорошо всасывается из ЖКТ. Выводится препарат почками в неизменном виде. После однократного приема внутрь действие препарата начинается к концу первого часа, достигает максимума через 3-4 ч и продолжается 10-12 ч. Применяют гидрохлортиазид для увеличения диуреза при всех отеках. Он обладает некоторым гипотензивным действием и используется при лечении гипертонической болезни. Наиболее широкое применение при артериальной гипертензии получили комбинированные препараты: адельфан-эзидрекс*, капозид*, триампур*, триамтел* и др.

Гидрохлортиазид и другие тиазидоподобные диуретики вызывают потерю калия, что неблагоприятно сказывается на функции сердца, печени. Именно поэтому лечение рекомендуют проводить на фоне диеты, богатой солями калия (бананы, курага, морковь, свекла, картофель,

горох), а при необходимости назначают препараты калия. При их приеме уменьшается выведение мочевой кислоты из организма, что сопровождается обострениями подагры, а также может вызвать обострение сахарного диабета, так как приводит при длительном применении к гипергликемии. В редких случаях могут возникнуть слабость, аллергические реакции, тошнота, рвота, понос. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность, тяжелые формы сахарного диабета, подагры и поражения печени.

Циклометиазид* по строению и фармакологическим свойствам сходен с гидрохлоротиазидом, но по активности превосходит его. Диуретический эффект проявляется через 2-4 ч после приема и продолжается 10-12 ч. Суточный диурез возрастает в 1,5-2,5 раза. Применение и побочные эффекты, противопоказания такие же, как у гидрохлоротиазида.

Хлорталидон (оксодолин*, гигротон[®]) содержит в молекуле сульфаниламидную группу. Малотоксичен. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, медленно выделяется из организма почками и желчью. После однократного приема внутрь мочегонное действие начинается через 2 ч и продолжается 2-3 сут. Препарат вызывает потерю калия. Показания к применению такие же, как для гидрохлоротиазида. Выпускают антигипертензивное средство атенолол + хлорталидон под торговыми наименованиями Теноретик*, Тенорик*.

Индапамид (арифон*) - производное сульфонида, ингибирует реабсорбцию ионов натрия, хлора, калия и магния в кортикальном сегменте петли нефрона. После однократного приема внутрь мочегонное действие начинается через 30 мин и продолжается 24 ч. Препарат равноэффективно увеличивает экскрецию мочи, как и гидрохлоротиазид. Он не влияет на содержание глюкозы, общего холестерина и ЛПВП, но уменьшает гиперкальциемию, за счет блокады кальциевых каналов снижается концентрация кальция в сыворотке крови, и уменьшает риск повторного образования кальциевых камней в почках. При применении возникают побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, тревога, головная боль, тошнота, нарушение зрения. Повышается концентрация мочевой кислоты в сыворотке, иногда возникает полиурия. Выпускают антигипертензивное средство с периндоприлом - Нолипрел*.

Клопамид[®] (бринальдикс[®]) по строению близок к фуросемиду. В отличие от последнего, препарат обладает длительным действием. После приема внутрь действие начинается через 2-3 ч, достигает максимума через 6 ч и продолжается 16-18 ч. Клопамид[®] дает выраженный гипотензивный эффект.

19.1.2. Петлевые диуретики

Фуросемид, этакриновая кислота, буметанид (буфенокс*) - в основном действуют в толстом отделе петли Генли. При их приеме нарушается реабсорбция Na^+ , K^+ , Cl^- (блокируется котранспортная система Na^+ , $\text{K}^+/\text{2Cl}^-$). Усиливается выведение ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} и задерживается мочевая кислота. Вода в данном отделе нефрона не реабсорбируется, и указанные ионы вместе с водой выводятся из организма. Петлевые диуретики представляют наиболее эффективные и сильные диуретики. Буметанид и этакриновая кислота сходны по действию с фуросемидом, но отличаются незначительным увеличением продолжительности действия ($T_{1/2}$ буметанида = 1-1,5 ч; $T_{1/2}$ урегита* = 1-4 ч и $T_{1/2}$ фуросемида = 0,5-1 ч). Петлевые диуретики вызывают такие же нежелательные эффекты, как и гид-рохлоротиазид: гипокалиемию, гипомагниемию, гиперурикемию, гипергликемию, слабость, аллергические реакции, головокружение, тошноту, рвоту, понос и др.

Фуросемид (лазикс*) является одним из самых активных быстродействующих диуретиков. Он хорошо всасывается при приеме внутрь, в крови непрочно связывается с белками. Из организма быстро выводится почками. После приема внутрь действие начинается через 30 мин и

продолжается в течение 5-6 ч. Особенно быстро действие препарата наступает при введении в вену: уже через 3-4 мин начинается увеличение диуреза, которое длится 3-4 ч. Применяют препарат в тех же случаях, что и гидрохлоро-тиазид. Кроме того, благодаря быстрому и сильному действию его используют при угрожающем отеке мозга и легких, а также с целью выведения из организма токсических веществ, при острых отравлениях (например, барбитуратами).

Кислота этакриновая (урегит*) по скорости наступления эффекта, выраженности и продолжительности действия во многом сходна с фуросемидом. В крови почти полностью связывается с белками. Действие при введении в вену начинается через 15 мин и продолжается 2-3 ч, после приема внутрь - через 1 ч и продолжается 6-8 ч. Назначают ее при отеках у больных сердечной недостаточностью, отеках почечного происхождения, особенно устойчивых к действию других диуретиков, острым отеком мозга, легких. Применяют при острых отравлениях с целью быстрого выведения токсичных веществ.

19.1.3. Калийсберегающие диуретики

Основные представители: спиронолактон, триамтерен. Они различаются по механизму действия. Триамтерен действует в дистальных канальцах и в корковом отделе собирательных трубок. Он вызывает средний по силе фармакологический эффект, но, в отличие от других диуретических средств, не вызывает потерю калия. Он уменьшает проницаемость мембран дистальных канальцев для натрия, хлора, повышает выведение мочевой кислоты и задерживает калий. Препараты всасываются из ЖКТ быстро, мочегонный эффект начинается через 20-30 мин и продолжается 4-6 ч. Их применяют самостоятельно и в комбинации с другими мочегонными средствами (триампур композитум*).

Антагонист альдостерона спиронолактон (альдактон*, верошпирон*) по химической структуре близок к альдостерону и является его конкурентом за связь со специфическими рецепторами канальцев почек. Действие спиронолактона при приеме внутрь развивается медленно, в течение суток, достигает максимума лишь через 4-5 сут ежедневного приема. Продолжительность действия после однократного приема 2-3 дня. Способствует сохранению ионов калия в организме. По активности он уступает многим диуретикам, но потенцирует их действие. Особенно показан при гипокалиемии, вызванной другими диуретическими средствами. Спиронолактон - также магнийсберегающий препарат. Эффект действия спиронолактона усиливается за счет образования в печени активного метаболита - 25-30% превращается в канренон. $T_{1/2}$ канренона - 13-24 ч. При приеме спиронолактона могут возникать отрицательные побочные явления: рвота, диарея, аллергические реакции, гипонатриемия и гиперкалиемия, нарушение менструального цикла, гинекомастия и импотенция.

19.1.4. Ингибитор карбангидразы

Ацетазоламид (диакарб*) увеличивает выведение бикарбонатов из организма. Фермент карбангидраза уменьшает образование угольной кислоты и снижает реабсорбцию ионов натрия и бикарбоната, главным образом, в проксимальных канальцах, увеличивает выведение воды. Значительного влияния на выведение иона хлора препарат не оказывает. Ацетазоламид мало эффективен при почечных отеках, при циррозе печени применять нежелательно, так как возможно повышение аммиака в крови. В основном его применяют при различных формах глаукомы для понижения внутриглазного давления и при эпилепсии.

19.1.5. Осмотические диуретики

Препараты обладают мочегонным и дегидратирующим (обезвоживающим) действием. Поступая в кровь, они повышают ее осмотическое давление, поэтому вода переходит из тканей в кровь (обезвоживание тканей). Осмотические диуретики из почечных клубочков поступают в канальцы

и создают в их просвете повышенное осмотическое давление (они не реабсорбируются), которое удерживает воду и часть ионов натрия. В результате вода и ионы натрия не подвергаются обратному всасыванию, выделяются почками и выводятся с мочой.

Маннитол (маннит*) - препарат, действующим веществом которого является шестиатомный спирт маннит; к спирту добавлены антисептические вещества (сульфацил, трипафлавин) и натрия хлорид. Маннитол не реабсорбируется в почечных канальцах, поддерживает высокое осмотическое давление в просвете канальцев и удерживает воду на всем протяжении канальцевого аппарата нефрона. Диуретический эффект значительно более выражен и характеризуется выделением большого количества воды, а также ионов натрия. При внутривенном (струйномедленном или капельном) введении эффект развивается через 10-15 мин и через 1 ч препарат выводится. Применяют его, чтобы вызвать форсированный диурез при острых отравлениях (барбитуратами, салицилатами), острой почечной недостаточности, а также при острой сердечной недостаточности у больных со сниженной почечной фильтрацией. Он оказывает дегидратирующее действие, за счет способности повышать осмотическое давление плазмы крови. С целью дегидратации назначают внутривенно, при отеке мозга и тяжелых приступах глаукомы, так как препарат не проникает через биологические мембраны. Кроме того, его используют при олигуриях, связанных с травмами, ожогами и большими кровопотерями.

19.1.6. Препараты растительного происхождения

Препараты, полученные из листьев ортосифона, плодов можжевельника, листьев толокнянки, травы хвоща полевого и почек березы, оказывают также мочегонное действие. Ортосифон относят к числу вечнозеленых тропических растений, родиной которых является Индия. Листья ортосифона тычиночного (почечный чай*) содержат гликозид ортосифонин, сапонины, эфирные масла и большое количество солей калия, присутствием которых преимущественно и объясняется мочегонное действие препарата. Увеличение диуреза сопровождается также усиленным выведением из организма мочевины, мочевой кислоты и хлоридов. Препарат малотоксичен. Применяют почечный чай длительно с перерывами. Назначают, главным образом, при отеках больным с сердечной недостаточностью и заболеваниями почек. Почечный чай также находит применение и при воспалительных процессах в желчных путях, что, по-видимому, обусловлено спазмолитическим действием препарата. В листьях толокнянки* (медвежье ушко) содержится гликозид арбутин. В почках и частично в кишечнике он расщепляется с образованием гидрохинона. Диуретическое действие препарата зависит от раздражающего действия неразложившегося арбутина на почки. Гидрохинон оказывает antimicrobial действие, поэтому толокнянку применяют часто при воспалительных процессах мочевых путей. Плоды можжевельника содержат эфирное масло. При применении можжевельника эфирное масло, выделяясь почками, оказывает мочегонное действие. В качестве мочегонного средства при отеках применяют также траву хвоща полевого. При заболеваниях почек ее не назначают, так как она оказывает раздражающее действие. Из других растительных препаратов мочегонный эффект вызывают также почки сосны, что обусловлено наличием в них эфирных масел.

Препараты

Список Б

Гидрохлоротиазид (*Hydrochlorothiazide*). Синонимы: Гипотиазид*, Дихлоротиазид*. Форма выпуска: таблетки по 0,025 и 0,1 г. Циклометиазид* (*Cyclomethiazidum*). Синоним: Циклопентиазид. Форма выпуска: таблетки по 0,0005 г. Фуросемид (*Furosemidum*). Синоним: Лазикс* (*Lasix*).

Формы выпуска: таблетки по 0,04 г; ампулы по 2 мл 1% раствора.

Оксодолин* (*Oxodolinum*).

Синонимы: Гигротон[®], Хлорталидон.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

Клопамид[®] (*Clopamidum*).

Синоним: Бринальдикс[®].

Форма выпуска: таблетки по 0,02 г.

Кислота этакриновая (*Acidum etacrynicum*).

Синоним: Урегит*.

Формы выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г; ампулы по 0,05 г. Триамтерен (*Triamterenum*).

Формы выпуска: капсулы, содержащие по 0,05 г препарата. Спиринолактон (*Spironolactonum*).

Синонимы: Альдактон*, Верошпирон*. Форма выпуска: таблетки по 0,025 г.

Маннитол (*Mannitolum*). Синоним: Маннит*.

Формы выпуска: 30 г порошок; флаконы, содержащие по 500 мл; 15% раствор в ампулах по 200, 400, 500 мл. Ацетазоламид (*Acetazolamidum*). Синонимы: Диакарб*. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

19.2. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ СОДЕРЖАНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЗМЕ

Мочевая кислота является продуктом азотистого обмена. Она не используется повторно в организме, не подвергается дальнейшему распаду и выделяется с мочой. При увеличении распада пуринов или уменьшении выделения почками мочевой кислоты с мочой в крови значительно повышается концентрация мочевой кислоты (гиперурикемия). Мочевая кислота имеет невысокую растворимость, а в кислой среде способна выпадать в виде кристаллов. Микрокристаллы солей мочевой кислоты откладываются в суставах, связках и других тканях, что приводит к развитию подагры. Отложение солей мочевой кислоты в мочевыводящих путях приводит к возникновению почечных камней (конкрементов). Противоподагрическими (урикозурическими) называют средства, уменьшающие содержание мочевой кислоты в организме.

Подагру чаще встречают у мужчин, причем с возрастом тяжесть проявления и частота болевых приступов в суставах и сухожилиях возрастают. В норме концентрация уратов в жидкостях организма приближена к пределу растворимости. В растворимом состоянии мочевая кислота не оказывает повреждающего действия. В крови больных подагрой соли мочевой кислоты образуют перенасыщенный раствор, любое местное изменение pH (например, в мочевыводящих путях) может привести к появлению кристаллов мочевой кислоты или ее солей, что и приводит к патологическим процессам.

Первичным фактором, определяющим развитие гиперурикемии, является возникновение избытка мочевой кислоты в крови вследствие нарушения метаболизма пуриновых оснований. Повышение концентрации мочевой кислоты может происходить либо вследствие увеличения ее образования, либо из-за снижения ее экскреции. Факторами риска могут быть злоупотребление алкоголем, отравления солями тяжелых металлов (свинцом), врожденные и приобретенные пороки сердца, применение лекарственных средств (тиазидовых и петлевых диуретиков,

цитостатиков), переизбыток, употребление в пищу продуктов питания с повышенным содержанием пуринов (мясные продукты, жирная рыба, копчености).

Для снижения концентрации мочевой кислоты в плазме крови необходимо уменьшить образование мочевой кислоты, повысить растворимость уратов, уменьшить их реабсорбцию в почках или увеличить их выделение с мочой.

Различают группы средств, уменьшающих содержание мочевой кислоты в организме:

- средства, тормозящие образование мочевой кислоты - алло-пуринол (аллопол[®]);
- средства, тормозящие обратное всасывание мочевой кислоты и ее солей в почечных канальцах - этебеницид (этамид^{*});
- средства, способствующие разрыхлению и растворению камней в почках - магурлит[®], блемарен^{*}, уродан^{*};
- растительные препараты, применяемые при мочекаменной болезни.

Аллопуринол влияет на образование мочевой кислоты. Он угнетает окисление пуринов гипоксантина и ксантина, специфически ингибируя фермент ксантиноксидазу, что значительно уменьшает их превращение в мочевую кислоту. В результате в организме снижается содержание конечного продукта окисления пуринов - мочевой кислоты. Применяют его для профилактики и лечения подагры, мочекаменной болезни. Назначают препарат внутрь после еды по 0,1 г 3-4 раза в день. $T_{1/2}$ аллопу-ринола составляет 1-2 ч, его активного метаболита - 15 ч. При приеме аллопуринола повышается риск проявления побочных эффектов при нарушении функции почек и печени. Его нельзя применять при почечной недостаточности с нарушением выделительной функции почек. Основными отрицательными видами действия при приеме аллопуринола являются диспепсические расстройства, кожные аллергические реакции, нарушения кроветворения, расстройства зрения, общее недомогание, сонливость, головная боль.

Этамид^{*} тормозит обратное всасывание мочевой кислоты и ее солей в почечных канальцах, способствует выведению их почками.

Применяют препарат внутрь курсами по 10-12 сут с перерывом 5-7 сут.

Аналогичным действием обладает сульфипиразон[®], который снижает реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона и риск образования уратных камней в мочевыводящей системе. Продолжительность действия 4-6 ч. Из побочных эффектов чаще возникают диспепсические расстройства, аллергические реакции и нарушения кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).

Магурлит[®], блемарен^{*}, уродан^{*} содержат лимонную кислоту и ее соли. Применение препаратов позволяет поддерживать реакцию мочи в пределах значений pH 6,2-6,8, при которой соли мочевой кислоты находятся в растворе и не образуют конкрементов. Выпускают препараты в гранулах, дозируют по показателю pH мочи, который определяют с помощью индикаторной бумаги перед каждым приемом (pH не должна превышать указанных выше значений).

Уродан^{}* - комбинированный препарат. В его состав входят пиперазина фосфат, гексаметилентетрамин, соли лития, натрия. Соли лития и пиперазин образуют с уратами легко растворимые комплексы, которые выводятся с мочой. Гексаметилентетрамин (уротропин) обладает противомикробным действием. Применяют уродан^{*} курсами по 30-40 сут при подагре, мочекаменной болезни.

При мочекаменной болезни эффективны препараты, содержащие растительное сырье (экстракт марены красильной^{*}, трава птичьего горца) и комплексные препараты, содержащие

многокомпонентные смеси (ависан*, олиметин*, марелин*, пинабин*, уролесан*, фитолизин*). Они обладают ценными для лечения этой болезни эффектами: противовоспалительным, диуретическим, спазмолитическим, противомикробным, и снижают уровень боли при почечной колике. Для лечения подагры, растворения камней и профилактики камнеобразования используют также фитотерапевтические сборы различного состава. Сборы индивидуально подобраны по составу с учетом формирующихся камней (фосфатных, уратных, цистеиновых, оксалатных, кальциевых или смешанных).

Отхождению конкрементов могут способствовать спазмолитические средства (папаверин, дротаверин). При спазмах мочеточника, сопровождающихся болями, спазмолитики обычно назначают в сочетании с анальгетиками (анальгин*, промедол*). Комбинированный препарат баралгин* эффективно совмещает спазмолитическое и анальгетическое действие (метамизол натрия + питофенон + фенпиверин). Совместное применение таких препаратов приводит к расслаблению гладких мышц мочеточника, облегчает прохождение конкрементов и уменьшает боль. Для расслабления гладких мышц применяют также антагонисты ионов кальция.

Для лечения подагрического артрита используют противовоспалительные средства.

Препараты

Список Б

Аллопуринол (*Allopurinolum*).

Синоним: Милурит[®].

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г.

Этебенецид (Этамид*) (*Aethamidum*).

Форма выпуска: таблетки по 0,35 г.

Безрецептурный отпуск

Уродан* (*Urodanum*).

Форма выпуска: гранулы во флаконах по 100 г.

Магурлит[®] (*Magurlit*).

Форма выпуска: в пакетах по 2,0 г.

Блемарен* (*Blemaren*).

Форма выпуска: в пакетах по 200,0 г.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ (МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА)

Матка представляет мышечный полый орган, расположенный в малом тазу между мочевым пузырем и прямой кишкой. По форме матка напоминает плод груши. Нижняя, более узкая часть матки, открывающаяся во влагалище, носит название шейки матки, верхний отдел, более расширенный, - тело матки. Масса небеременной матки составляет около 50 г, во время беременности происходит интенсивный рост матки, а в конце беременности масса ее достигает 1 кг и более.

На протяжении большей части беременности гладкие мышцы матки производят только небольшие ритмические сокращения, усиливающие кровообращение в органе. По мере растяжения мышечных волокон матки (при росте плода) их возбудимость возрастает. В последние дни беременности сокращения матки становятся значительными. При этом изменяется положение плода, а также растягиваются кольцевые мышцы шейки матки. Во время родов ритмическое сокращение мио-метрии способствует выходу плода из родовых путей. После родов происходит обратное развитие матки (инволюция) до исходных размеров.

Среди лекарственных средств, влияющих на миометрий (мышечную ткань матки), различают средства, стимулирующие ритмические сокращения матки; средства, стимулирующие тонические сокращения матки; средства, расслабляющие мускулатуру матки (токолитики), и средства, понижающие тонус шейки матки.

С помощью лекарственных средств можно регулировать ритмические и тонические сокращения матки.

К средствам, усиливающим ритмические сокращения матки, относят препараты группы окситоцина: окситоцин, демокситоцин (дезаминоокситоцин*), питуитрин[®]; препараты группы простагландинов: динопрост (энзапрост ф*), динопростон (простагландин E₂[®], цервипрост[®]).

К лекарственным средствам, усиливающим тонические сокращения матки, относят препараты алкалоидов спорыньи: эрго-метрин, эрготамина (корнутамина[®]), эрготал; синтетические стимуляторы тонических сокращений матки: котарнина хлорид*(стиптицин*).

20.1. СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ РИТМИЧЕСКИЕ СОКРАЩЕНИЯ МАТКИ

Окситоцин - полипептидный гормон задней доли гипофиза; является естественным стимулятором мускулатуры матки. Окситоцин оказывает сильное прямое стимулирующее влияние на мышечные волокна матки. Активность препарата выражают в ЕД. Окситоцин применяют при слабости родовой деятельности. Его вводят в вену или внутримышечно. При внутривенном пути введения специфический эффект развивается уже в течение первой минуты и продолжается 20-30 мин. При необходимости можно повторить введение через 40-60 мин. Для стимуляции родов вводят обычно 1-2 ЕД окситоцина. Окситоцин способствует также секреции молока (повышается высвобождение лактогенного гормона передней доли гипофиза) и его высвобождению (за счет возбуждения миоэпителиальных элементов молочной железы). В больших дозах (3-5 ЕД) он вызывает тонические сокращения (спазм) миометрия и может быть использован для профилактики послеродовых кровотечений. В таком случае кровотечение прекращается в результате механического сдавливания кровеносных сосудов сократившимися мышцами матки.

Питуитрин[®] получают из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. Препарат, помимо окситоцина, содержит вазопрессин, обладающий сосудосуживающим и антидиуретическим действием. Он так же, как и окситоцин, применяется при слабой родовой деятельности. Однако питуитрин[®] повышает артериальное давление, поэтому его нельзя назначать роженицам с гипертонией. Вводят препарат подкожно и в мышцы 3-4 раза в сутки по 1 ЕД каждые 15-30 мин. Для остановки маточных кровотечений в послеродовом периоде вводят в вену 5 ЕД медленно в большом объеме раствора декстрозы.

Простагландины применяют для вызывания ритмических сокращений матки. Простагландины [динопрост ($\text{P}_g\text{F}_{2\alpha}$) и дино-простон или простенон* (P_gE_2)] - новая группа физиологически активных веществ с широким спектром фармакологического действия. История изучения простагландинов началась в 1930 г., когда было обнаружено, что свежая семенная жидкость человека вызывает сокращение мышц матки. В то время считали, что эти вещества образуются в предстательной железе, и поэтому назвали их простагландинами. Биосинтез простагландинов происходит на основе предшественников - ненасыщенных жирных кислот. В зависимости от расстановки двойных связей гидрок-сильных и кетонных групп простагландины делят на четыре группы: А, В, Е и F. В 1969 г. простагландины E_2 и $\text{F}_{2\alpha}$ впервые были использованы в акушерской практике для стимулирования родовой деятельности. Их механизм действия на миометрий связывают с прямым стимулирующим действием на миофиб-риллы матки за счет повышения выброса ионов кальция внутри клетки. Простагландины E_2 и $\text{F}_{2\alpha}$, помимо стимулирования родовой деятельности, действуют на миометрий и в первые недели беременности, поэтому могут применяться для прекращения (прерывания) беременности. Их вводят в вену капельным способом. Простагландины вызывают сокращение миометрия беременной и небеременной матки, способствуют раскрытию шейки матки (в отличие от окситоцина). При применении препаратов простагландинов могут появиться нежелательные побочные эффекты (тошнота, повышение температуры тела, головная боль, понос) и признаки передозировки (значительное усиление и учащение сокращения мускулатуры матки). Помимо влияния на миометрий простагландины стимулируют мускулатуру ЖКТ, сосудов (артериол) и бронхиол.

20.2. СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ ТОНИЧЕСКИЕ СОКРАЩЕНИЯ МАТКИ

Средства, усиливающие тонические сокращения матки, вызывают спазм мышц матки в результате стойкого повышения тонуса миометрия. При этом происходит механическое сжатие кровеносных сосудов и прекращается маточное кровотечение.

Основными представителями являются алкалоиды спорыньи. Спорынья* представляет склероций гриба, произрастающего на злаках, особенно ржи. Из алкалоидов наибольшее терапевтическое значение имеют эргометрин, эрготамин, эрготал (смесь фосфатов алкалоидов).

Под влиянием малых доз спорыньи развивается ритмическая деятельность матки, когда периоды сокращения чередуются с периодами расслабления. С увеличением дозы легко наступает спазм мышц. Возникновение спазма маточных мышц особенно опасно для плода, так как плацентарное кровообращение (плацента - детское место) выключается, кровоснабжение плода прекращается, в связи с чем возможна его асфиксия (удушьё). Именно поэтому для усиления родовой деятельности препараты спорыньи не применяют. Опасно назначать спорынью и после рождения ребенка, если детское место находится еще в полости матки.

Главным показанием к назначению препаратов спорыньи является кровотечение в послеродовом периоде. Препараты спорыньи вызывают сокращение мышц матки, чем способствуют прекращению кровотечения, так как просвет кровотокающих сосудов при этом уменьшается (сдавливание сократившимися мышцами), и создаются благоприятные условия для тромбообразования. Препараты спорыньи способствуют ускоренному обратному развитию

матки в послеродовом периоде. Кроме того, их назначают также при гиперменорее (менструальные кровотечения) и метроррагии (маточные кровотечения), не связанных с менструальным циклом.

Эрготал вызывает выраженное повышение маточного тонуса. Его применяют для профилактики маточных кровотечений и ускорения обратного развития (инволюции) матки в таблетках, а для прекращения развившихся кровотечений - подкожно.

Эргометрин является одним из алкалоидов спорыньи. Сильнее и быстрее, чем другие алкалоиды, он действует на матку. Назначают препарат внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Эрготамин, по сравнению с эргометрином, действует более продолжительно, хотя эффект развивается медленнее. В отличие от других алкалоидов спорыньи, эрготамин уменьшает пульсовые колебания мозговых сосудов и поэтому применяется при мигрени.

Препараты спорыньи длительно применять не рекомендуют, так как они могут вызывать хроническое отравление - эрготизм. Эрготизм проявляется в двух формах: гангренозной, обусловленной спазмами периферических сосудов, и судорожной, связанной с влиянием алкалоидов на ЦНС.

Кроме рассмотренных выше средств, в гинекологической практике в качестве кровоостанавливающих применяют ряд растительных препаратов: препараты водяного перца, калины, пастушьей сумки, двудомной крапивы, арники, барбариса, а также котарнина хлорид*. Указанную группу препаратов относят к малым маточным средствам, применяемым преимущественно в гинекологической практике.

Кровоостанавливающий эффект препаратов данной группы обусловлен, с одной стороны, тонизирующим влиянием на мышцы матки и, с другой, - сосудосуживающим действием. Некоторые препараты содержат витамин К, повышающий свертываемость крови, что также способствует остановке кровотечений.

Котарнина хлорид* является производным изохинолина. Он обладает сосудосуживающим действием при общем или местном применении. Препарат повышает тонус гладких мышц, поэтому его применяют в гинекологической практике при маточных кровотечениях.

20.3. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ (ТОКОЛИТИКИ)

Сокращение миометрии необходимо уменьшать при угрозе преждевременного прерывания беременности, а также чрезмерном сокращении матки, что может привести к разрыву матки, родовых путей и гибели плода. Для профилактики и лечения угрожающего и начинающегося выкидыша, связанного с недостаточностью функции желтого тела, используют гормональный препарат прогестерон. При угрожающем выкидыше вводят прогестерон до 4 мес беременности. Эффективным средством для борьбы с преждевременными родами и ненормально сильными сокращениями миометрия во время родов считают стимуляторы β_2 -адренорецепторов, которые уменьшают сократительную активность матки, что приводит к расслаблению миометрия и прекращению ее сокращений. Таким действием обладают фенотерол (партусистен*), сальбутамол (сальбупарт[®]), гексопреналин (гинипрал*). (Подробное описание данной группы препаратов см. в гл. 7.3.) При чрезмерных сокращениях матки во время родов назначают средства для наркоза, например динитрогена оксид, энфлуран[®], натрия оксибутират.

Средства, понижающие тонус шейки матки

Для снижения тонуса шейки матки применяют атропин, дротаверин (см. в разделе «Антихолинергические средства» и «Спазмолитики миотропного действия»). Понижают тонус шейки матки и способствуют ее раскрытию во время родового акта препараты группы простагландинов: динопрост и динопростон.

Препараты

Список Б

Окситоцин (*Oxytocinum*).

Форма выпуска: ампулы по 1 мл, содержащие 5 ЕД окситоцина. Питуитрин[®] (*Pituitrinum*).

Высшие дозы для взрослых: разовая - 10 ЕД, суточная - 20 ЕД.

Форма выпуска: ампулы по 1 мл, содержащие по 5 и 10 ЕД питуитрина.

Динопрост (*Dinoprost*). Синоним: Энзапрост ф[®].

Форма выпуска: ампулы по 1 мл 0,5% раствора.

Динопростон (*Dinoprostone*).

Синонимы: Простагландин Е₂[®], Цервипрост[®].

Формы выпуска: ампулы по 5 мл 0,5% раствора; гель для внут-риматочного введения по 1 и 2 мг; гель для внутришеечного введения - 0,5 и 1 мг.

Эргометрин (*Ergometrinum*).

Выпускают в виде эргометрина малеата* (*Ergometrini maleas*) Формы выпуска: таблетки по 0,0002 г; 0,02% раствор в ампулах по 0,5 и 1 мл.

Эрготамин (*Ergotaminum*). Синоним: Корнутамина[®].

Формы выпуска: таблетки (драже) по 0,001 г; ампулы по 1 мл 0,05% раствора.

Эрготал (*Ergotalum*).

Формы выпуска: таблетки по 0,0005 и 0,001 г; 0,05% раствор в ампулах по 1 мл.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Система пищеварения состоит из органов, выполняющих ряд взаимосвязанных функций. В ротовой полости - функция пережевывания пищи, смешивания ее со слюной (функция слюноотделения) и глотания. Далее пища продвигается по пищеводу в желудок, где собственно и начинается процесс пищеварения. Функции переваривания и всасывания пищи в основном протекают в тонком кишечнике. Секреторная функция системы пищеварения обеспечивает процесс ферментативного расщепления пищевых продуктов, переваривающая функция - физическую и химическую переработку пищи, после которой питательные вещества поступают в кровь, тем самым реализуя всасывающую функцию. Моторная функция системы пищеварения состоит в поступательном продвижении пищевых масс по ЖКТ. Из тонкого кишечника пищевая масса переходит в толстый кишечник, откуда уже непереработанные остатки пищи выводятся наружу. Выделительная (эксcretорная функция) системы пищеварения связана с удалением из организма каловых масс. Процессы пищеварения регулируют пищевые центры в гипоталамусе, которые через систему гормонов (ГК, гастрин, секретин) и вегетативную нервную систему обеспечивают координацию работы пищеварительной системы.

При нарушениях функций органов пищеварения применяют лекарственные средства, регулирующие аппетит; изменяющие секреторную функцию желез желудка; и при нарушениях функции поджелудочной железы, влияющие на двигательную функцию ЖКТ; нормализующие микрофлору кишечника; влияющие на функции печени.

21.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит - ощущение, связанное с удовлетворением потребности организма в приеме пищи. Аппетит развивается с возникновением чувства голода. Симптомы голода появляются периодически и служат сигналом физиологической необходимости восстановления энергетического баланса. В формировании чувства насыщения ведущая роль принадлежит пищевому центру, расположенному в гипоталамусе. В пищевом центре различают ядра гипоталамуса: латеральные (центр голода) и вентромедиальные (центр насыщения). Стимуляция центра голода приводит к возникновению чувства голода и стремлению к повышенному потреблению пищи. Деятельность центров взаимосвязана - при возбуждении центра насыщения угнетается центр голода, и наоборот. При некоторых болезненных состояниях чувство голода и аппетит чрезмерно обостряются, тогда наблюдают патологическую прожорливость (булимию) или, наоборот, подавление аппетита, вплоть до полного отказа от пищи (анорексия). Для регулирования аппетита применяют специальные лекарственные средства, усиливающие аппетит (горечи) и угнетающие его (ано-рексигенные ЛС) (рис. 21.1).

21.1.1. Средства, повышающие аппетит

К средствам, повышающим аппетит, относят горечи. Механизм действия горечей на пищеварение был изучен И.П. Павловым и его сотрудниками. Было установлено, что горечи, раздражая вкусовые рецепторы языка, рефлекторно усиливают отделение желудочного сока, что сопровождается усилением аппетита. Рефлекторный характер действия горечей на желудочную секрецию подтверждался тем, что при непосредственном введении горечей в желудок (через фистулу), минуя полость рта, они не усиливают отделение желудочного сока. И.П. Павлов считал, что в основе механизма действия горечей лежит повышение возбудимости пищевого центра, первоначальной причиной которого является возбуждение горечами вкусовых рецепторов полости рта. Наиболее целесообразно для повышения аппетита и усиления процессов пищеварения применение горечей у больных с пониженным аппетитом.

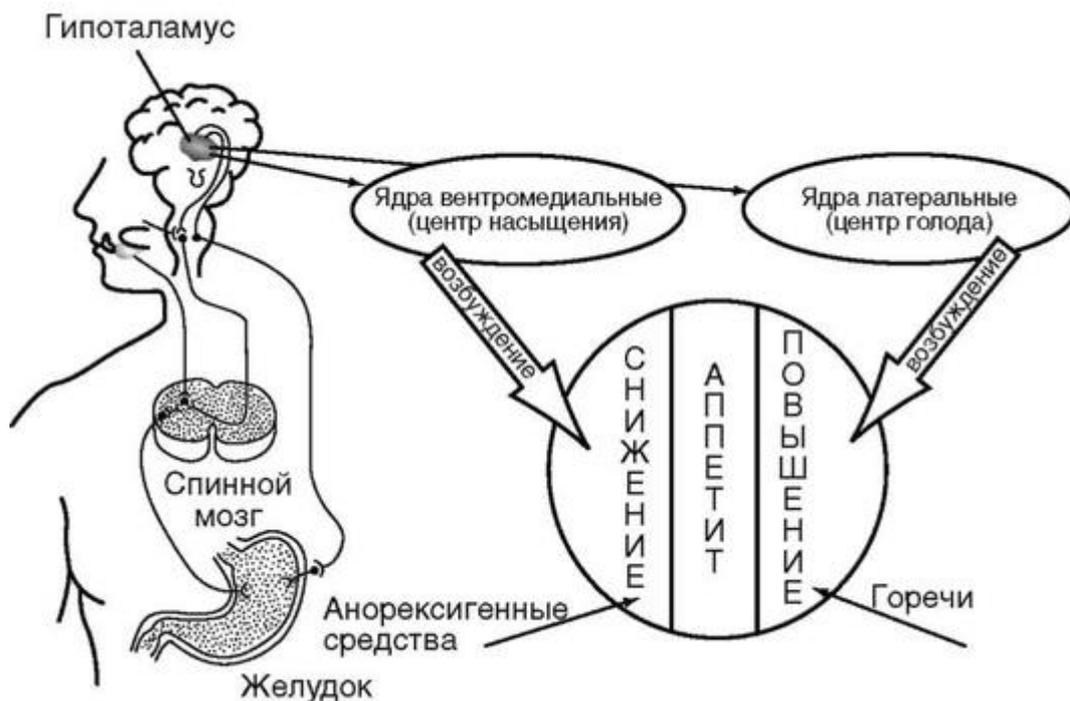


Рис. 21.1. Средства, регулирующие аппетит

Горечи принимают за 15-30 мин до еды. В качестве горечей используют в основном лекарственные средства растительного происхождения, обычно в виде настоя, настойки или отвара - трава полыни горькой*, корни одуванчика лекарственного, корневище и корень горечавки, корневище аира, листья подорожника большого, настойка горькая*, настойка стручкового перца плодов, сбор для возбуждения аппетита* и др. Показанием к применению горечей является анорексия (отсутствие аппетита), выздоравливающие больные после инфекционных заболеваний, тяжелых операций, опухолевое истощение и некоторые нервно-психические заболевания. Для улучшения аппетита, помимо горечей, назначают инсулин в малых дозах перед едой. Его действие объясняют снижением концентрации глюкозы в крови. Глюкоза вызывает возбуждение центра насыщения, которое сопровождается угнетением центра голода.

21.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенными называют средства, снижающие аппетит. ЛС применяют в основном при лечении алиментарного ожирения, назначая их одновременно со специальной диетой и физическими упражнениями. Гормон глюкагон, выделяющийся α -клетками поджелудочной железы, вызывает гипергликемию и понижает чувство голода. Было замечено, что при применении психостимулятора амфетамина уменьшается или полностью исчезает чувство голода. Однако применять амфетамин для систематического лечения ожирения нельзя, так как он сильно возбуждает ЦНС, вызывая бессонницу, беспокойство, стимулируя адренорецепторы сердца и сосудов, повышает артериальное давление, вызывает тахикардию, иногда аритмию. Кроме того, к амфетамину может возникнуть лекарственная зависимость. Ранее используемые препараты - амфепрамон (фепранон*) - по действию близки к амфетамину. Они повышают активность центра насыщения и снижают активность центра голода. Препараты оказывают стимулирующее влияние на ЦНС, проявляя при этом нежелательные побочные эффекты: повышение артериального давления, развитие лекарственной зависимости, изменение настроения, головную боль, головокружение и др. На основе амфетамина были созданы вещества с более избирательным анорексигенным действием, маловыраженным влиянием на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Фенфлурамин (минифаж) влияет на серотонинергическую

передачу за счет увеличения высвобождения серотонина и торможения его обратного захвата. Однако из-за серьезных побочных эффектов все вышеперечисленные ЛС перестали применяться. В настоящее время на фармацевтическом рынке остался наиболее эффективный препарат *сIBUTРАМИН* (меридиа*), который ингибирует обратный нейрональный захват нейромедиаторов серотонина и норадреналина. Он образует в организме активные метаболиты, значительно превосходящие по активности препарат. При применении увеличивается чувство насыщения и снижается потребность в пище. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови антиатерогенных ЛПВП и снижением общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Повышение содержания норадреналина усиливает обмен веществ, повышает термогенез, вызывает чувство прилива сил и энергии. Длительный прием не приводит к развитию лекарственной зависимости. Побочные эффекты, как правило, носят легкий и обратимый характер: изменение вкуса, повышение потоотделения, отеки, иногда тахикардия, вазодилатация, тревожность, бессонница, головная боль.

Препарат орлистат (ксеникал*) ингибирует желудочную и панкреатическую липазу, инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи. Непереваренные жиры не абсорбируются и выводятся из организма, что способствует снижению массы тела. При применении препарата отрицательные побочные эффекты, в основном со стороны ЖКТ (диспепсические нарушения, маслянистые фекалии, учащение дефекации и др.) незначительны и преходящие.

Препараты

Список Б

Сибутрамин (*Sibutramine*). Синоним: Меридиа*.

Форма выпуска: желатиновые капсулы по 0,01 г (10 мг); 15 мг. **Безрецептурный отпуск**

Полыни настойка* (*Tinctura absinthii*).

Форма выпуска: флаконы по 25 мл.

Горькая настойка* (*Tinctura amara*).

Форма выпуска: во флаконах 25 мл.

Сбор для возбуждения аппетита*.

Форма выпуска: в бумажных пакетах по 100 г.

21.2. РВОТНЫЕ И ПРОТИВРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота представляет сложный рефлекторный акт, который координирует центр, расположенный в продолговатом мозгу. Рвоте предшествует тошнота. При этом резко бледнеют кожные покровы, учащается пульс, усиливается секреция слюны, бронхиальных и желудочных желез. При рвоте наблюдаются колебания АД, задержку дыхания. Аfferентные импульсы возникают от стимуляции глотки и желудка, а также реакций, возникающих при укачивании (перевозбуждение вестибулярного аппарата). Рвота может являться симптомом заболеваний головного мозга (сотрясение мозга, опухоль мозга, воспаление мозговых оболочек) и других органов. Рвота проявляется в виде защитного рефлекса, как способ удаления из желудка токсичных продуктов, препятствуя их дальнейшему поступлению в кишечник и всасыванию в общий кровоток. С центром рвоты связана специальная хеморецепторная зона, получившая название пусковой триггерной зоны (*trigger zone*). На нейронах пусковой зоны имеются дофаминовые рецепторы

(D₂) и серотониновые рецепторы (5-HT₃), гистаминовые (H₁), раздражение которых приводит к возбуждению центра рвоты.

По механизму действия различают рвотные средства с центральным и периферическим действием. К первой группе относят *апоморфин*. Рвотное действие препарата зависит от раздражения дофаминовых рецепторов в хеморецепторной пусковой зоне, расположенной в продолговатом мозгу. Раздражение рецепторов передается на рвотный центр, что приводит к акту рвоты. Рвота может быть рефлекторная в результате раздражения рецепторов слизистой оболочки глотки, желудка; вызывается рвота при механическом раздражении. К группе веществ, рефлекторно возбуждающих рвотный центр, относят сульфаты цинка, меди и препараты, получаемые из растений: ипекакуана (рвотный корень), трава плауна-баранца. Их рвотное действие связано с тем, что они обладают местным раздражающим действием. При приеме внутрь указанные вещества возбуждают чувствительные нервные окончания, заложенные в стенке желудка, и импульсы передаются к рвотному центру. Наступает двигательная реакция - акт рвоты. Рвоте предшествует длительный период тошноты, очень тягостный для больных. В малых дозах рвотные средства используют в качестве отхаркивающих, так как они в начальной фазе действия усиливают секрецию бронхиальных желез и расслабляют мышцы бронхов, что облегчает отделение мокроты. При этом некоторые из препаратов в качестве рвотных уже не используют, так как в малых дозах они приобрели значение отхаркивающих средств (например, препараты термопсиса). Рвотные средства имеют очень ограниченное лечебное применение и в основном используются при острых отравлениях, когда яд поступил *per os* и промывание желудка по каким-либо причинам трудно осуществить или токсическое вещество выделяется из крови в желудок.

21.2.1. Противорвотные средства

Рвота может возникать при многих заболеваниях, что обуславливает широту использования противорвотных средств. В качестве противорвотных средств применяют препараты различных фармакологических групп, в зависимости от причины, вызвавшей рвоту. Если рвота возникла в результате раздражения слизистой глотки или желудка, назначают местные анестетики (смазывают слизистую оболочку глотки раствором тетракаина, внутрь могут назначить раствор прокаина, бензокаин в порошке или таблетках). Если рвота возникла в результате спазма гладкой мускулатуры органа, назначают спазмолитики (атропин, папаверин, дротаверин). При перевозбуждении вестибулярного аппарата (морская или воздушная болезнь) его импульсы поступают в рвотный центр. В таком случае назначают препарат Аэрон*, содержащий скополамина камфорно-кислого 0,0001 г и гиосциамина камфорно-кислого 0,0004 г, за 30-60 мин до вылета. Действует в течение 6 ч. При морской болезни эффективны H₁-гистаминоблокаторы: дифенгидрамин (димедрол*) и прометазин (дипразин*, пипольфен*), дименгидри-нат (драмина*). Они обладают также седативным, холиноблокирующим, местноанестезирующим эффектами. М-холиноблокаторы и антигистаминные препараты оказывают прямое влияние на рвотный центр. Побочные действия: сонливость, сухость во рту, нарушение аккомодации. При рвоте центрального происхождения назначают нейролептики: хлорпромазин (аминазин*), перфеназин (этаперазин*), трифлуоперазин (трифтазин*), галоперидол; М-холиноблокаторы. Из производных фенотиазина применяют тиэтилперазин (торекан*), оказывающий прямое угнетающее действие на рвотный центр, блокирует дофаминовые рецепторы пусковой триггерной зоны (D₂). Противорвотным действием обладают *метоклопрамид* (церукал*, реглан[®]) и *домперидон* (мотилиум*), действие которых связано с блокадой периферических и центральных (в триггерной зоне рвотного центра) дофаминовых (D₂) рецепторов. Препараты стимулируют двигательную активность верхнего отдела ЖКТ и нормализует его моторную функцию, расслабляют сфинктер привратника и ускоряют опорожнение желудка, в связи с чем его

применяют при различных расстройствах ЖКТ и пищеварения. Препараты обладают противоикотным действием и, в отличие от нейролептиков, не имеют антипсихотических и каталептогенных свойств. Побочные действия препаратов: сухость во рту, сонливость, тахикардия, гипотония; в отдельных случаях, при длительном применении экстрапирамидные расстройства (явление паркинсонизма). Нейролептики применяют при рвоте, вызванной приемом морфина, который может возбуждать хеморецепторные пусковые зоны продолговатого мозга и индуцировать рвоту. Хлорпромазин и другие нейролептики блокируют D₂-рецепторы этой зоны, оказывая противорвотное действие. Беременным применять их не рекомендуют, так как возможно отрицательное влияние на плод. Однако при токсикозе беременных, при непрекращающейся рвоте назначают перфеназин, обладающий более сильным противорвотным действием.

При рвоте, связанной с применением противоопухолевых средств и лучевой терапией, послеоперационной рвоте применяют блокаторы 5-HT₃-серотониновых рецепторов: трописетрон (наво-бан*), ондансетрон (зофран*). Длительно (24 ч) и селективно блокируя периферические пресинаптические серотониновые рецепторы, они угнетают рвотный рефлекс. Подавляется и устраняется рвота. При многократном введении препаратов замедляется перистальтика и прохождение содержимого по кишечнику, развивается запор. Из побочных эффектов наблюдают головную боль, головокружение, обмороки, кардиотонические нарушения и аллергические реакции.

Препараты

Список А

Апоморфин (*Apomorphinum*).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,01 г, суточная - 0,03 г; под кожу: разовая - 0,005 г, суточная - 0,01 г. Форма выпуска: 1% раствор в ампулах по 1 мл. **Список Б**

Тиэтилперазин (*Thiethylperazine*). Синоним: Торекан*.

Форма выпуска: 6,5 мг в драже; 6,5 мг в свечах; 0,65% раствор в ампулах по 1 мл.

Трописетрон (*Tropisetron*). Синоним: Новобан*.

Форма выпуска: капсулы 0,005 г; 0,1% раствор в ампулах по 5 мл. **Безрецептурный отпуск**

Метоклопрамид (*Metoclopramidum*). Синоним: Церукал*, Реглан[®].

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; 0,01 г в ампулах по 2 мл.

Домперидон (*Domperidone*).

Синоним: Мотилиум*.

Форма выпуска: таблетки 0,01 мг.

21.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

В процессе переваривания пищи главную роль играют секреты желез желудка и поджелудочной железы. Желудок как орган пищеварения выполняет секреторную, обезвреживающую, пищеварительную и эвакуаторную функции. Пища, поступающая в желудок, обезвреживается под действием соляной кислоты желудочного сока, благодаря сокращениям гладких мышц перемешивается и продвигается в кишечник. Желудочный сок продуцируется в основном

железистыми клетками фундального отдела желудка. Железы желудка по составу и характеру секрета неодинаковы, представлены главными клетками, вырабатывающими пепсино-гены, обкладочными (париетальными), вырабатывающими соляную кислоту, и добавочными, продуцирующими слизь (муцин). В сутки у человека в среднем образуется 2-2,5 л желудочного сока. Желудочный сок обладает выраженной кислой реакцией, натошак кислотность содержимого желудка незначительная (~рН 4,0). В процессе пищеварения рН изменяется до 1,5-1,8. Главными компонентами желудочного сока являются соляная кислота, вода, растворенные соли (хлориды, сульфаты, фосфаты, бикарбонаты) и ферменты, пепсины (8 видов). Пепсины образуются из пепсино-гена под влиянием соляной кислоты. Помимо пепсинов, в желудке находятся также фермент липаза, лизоцим, обладающий антимикробным действием, муцин, защищающий слизистую оболочку от механических повреждений и самопереваривания желудочным соком. В желудочном соке имеются и другие органические и неорганические компоненты. Кислое содержимое желудка, поступая в двенадцатиперстную кишку, служит стимулятором желчеотделения и выделения сока поджелудочной железой. Пищеварительные ферменты пепсин, трипсин участвуют в переваривании белков, амилаза - углеводов, липаза - жиров. При пониженной секреции желудочных, кишечных или поджелудочной желез уменьшаются или полностью отсутствуют те или иные жизненно необходимые ферменты, что приводит к нарушению пищеварения и проникновению микроорганизмов из желудка в кишечник, а из него в желчный пузырь и протоки поджелудочной железы. Вследствие этого возникает воспаление желчного пузыря (холецистит), поджелудочной железы (панкреатит), слизистой оболочки желудка (гастрит), слизистой оболочки тонкой кишки (энтерит), а также нарушается двигательная функция кишечника (понос, запор).

21.3.1. Средства, используемые при недостаточной секреции желез желудка

Горькие, ароматические и вкусовые вещества, содержащиеся во многих растениях, напитках и пищевых продуктах, стимулируют отделение слюны и желудочного сока. Именно поэтому при пониженном аппетите и сниженной секреции соляной кислоты перед едой принимают напитки, закуски, а также лекарственные препараты. Из ЛС возбуждают аппетит горечи (горькие настойки золототысячника^р, полынь^{*}, трилистника водяного, корня одуванчика лекарственного, стручкового перца плодов и др.) по 10-20 капель на прием. Для усиления раздражения вкусовых окончаний на языке их следует задерживать на несколько минут во рту. Раздражение передается в гипоталамус к пищевому центру. Возбуждение центра блуждающего нерва является стимулом для слюнных и желудочных желез и вызывает ответную реакцию. Из ЛС с целью рефлекторного возбуждения пищевого центра применяют кислоту соляную, разведенную по 20-40 капель с водой до еды. Помимо рефлекторного действия, она играет заместительную роль. По такому же принципу применяют желудочный сок (по 2 столовые ложки на стакан воды во время еды), а также пепсин (по 0,2-0,5 г) или пепсин с соляной кислотой. Ацидин-пепсин^{*} - таблетки, содержащие 1 часть пепсина и 4 части бетаина, соответствуют 16 каплям разведенной соляной кислоты. Доза для взрослых - 1 таблетка по 0,5 г 3-4 раза в день во время или после еды. Абомин^{*} (сычужные ферменты) - ферментный препарат, получаемый из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста. Содержит сумму протеолитических ферментов.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Кислота хлористо-водородная разведенная^{*} (*Acidum hydrochlori-cum dilutum*).

Содержит 8,2-8,4% хлористого водорода. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 2 мл (40 капель), суточная - 6 мл (120 капель).

Форма выпуска: флаконы 15 и 30 мл.

Желудочный сок (*Succus gastricus naturalis*).

Содержит ферменты и 0,5% соляной кислоты (рН 0,8-1,0).

Доза для взрослых: по 1-2 столовые ложки 3 раза в день.

Форма выпуска: флаконы по 100 и 150 мл, бутылки по 250 мл.

Ацидин-пепсин* (*Acidin-pepsinum*).

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Абомин* (*Abominum*).

Форма выпуска: в таблетках по 10 000 и 50 000 ЕД.

21.3.2. Антацидные средства

Антацидные лекарственные средства уменьшают кислотность желудочного сока, снижают раздражение окончаний чувствительных нервов, быстро купируют возникающие боли (голодные, ночные). В результате благодаря регенерации слизистой ЖКТ быстро заживают (рубцевание) дуоденальные язвы или язвы желудка и сокращается число рецидивов.

Антацидами называют средства, которые нейтрализуют находящуюся в желудке соляную кислоту и не влияют на ее продукцию.

Антациды (от греч. *anti* - против; *acidum* - кислота) уменьшают рН внутрижелудочной среды за счет взаимодействия с соляной кислотой желудка. Кроме того, активность пепсина проявляется только в кислой среде, при рН выше 4,0 он теряет свою активность. Антациды поддерживают рН на определенном уровне и защищают слизистую оболочку от повреждающих факторов.

Антацидные средства различают по буферной активности (емкости), по скорости наступления эффекта, его продолжительности, по степени резорбции. Начало и продолжительность действия антацидов зависит от состава препарата, от способности растворяться в желудочном содержимом и от скорости опорожнения желудка. Различают их также по вяжущим свойствам, по способности образовывать защитную гелеобразную массу и по стоимости.

Всасывающиеся антацидные средства: натрия гидрокарбонат. Он нейтрализует соляную кислоту, но его действие весьма непродолжительно (20-30 мин), эффект развивается довольно быстро (через 3-5 мин). Препараты не применяют систематически, так как при их взаимодействии с соляной кислотой желудка образуется углекислый газ, который вызывает вторичную секрецию соляной кислоты (феномен рикошета или отдачи). Абсорбируясь, препарат может повлиять на обмен электролитов. При длительном применении может развиваться алкалоз.

Невсасывающиеся антацидные препараты оказывают продолжительное действие, взаимодействуют с соляной кислотой, образуя нерастворимые, невсасывающиеся (слабо всасывающиеся) соединения, коллоидные растворы или гелеобразные вещества, что значительно увеличивает рН в желудке и снижает активность пепсина. Образовавшиеся соединения препятствуют раздражению и защищают слизистые оболочки ЖКТ от агрессивного воздействия механических и химических агентов. Однако их антацидное действие проявляется только через 15-20 мин, а у некоторых препаратов латентный период еще больше. Препараты различают по составу: алюминийсодержащие - алюминия фосфат (фосфалюгель*) и магнийсодержащие - кальция и магния карбонат (ренин*), магния гидроксид. К препаратам, содержащим натриевые соли, относят смесь Бурже^р (натрий сернокислый + натрий

фосфорнокислый + натрия бикарбонат). К препаратам, содержащим натриево-кальциевые соли, относят мятную суспензию гевискон* и гевискон форте*, активными веществами которых являются натрия альгинат и кальция карбонат. Алюминиево-магниевыми препаратами являются алгелдрат + магнезия гидроксид (алмагель*, маалокс*), гастал* (гид-роталцит + магнезия гидроксид), сималдрат (гелусил*), гидроталцит (талцид*, рутагид*). Антацидное действие препаратов более продолжительно, от 1 до 3 ч, некоторые препараты оказывают еще более продолжительный эффект 5-6 ч. Невсасывающиеся антациды обладают значительно большей буферной емкостью (нейтрализующей способностью и минимальными побочными эффектами. Они оказывают цитопротекторное (гастропротективное) действие, повышая содержание простагландинов, усиливая секрецию бикарбонатов и тем самым значительно улучшают процессы регенерации эпителия. Цитопротективное действие антацидных средств связывают также со способностью фиксировать в местах повреждения слизистой оболочки эпителиальный фактор роста. Комбинированные препараты, помимо антацидного действия, оказывают противовоспалительный, послабляющий (викалин*, викаир*), болеутоляющий эффект (алмагель А*), обволакивающее, хелатное и гастропротекторное действие (сукральфат), адсорбирующее и ветрогонное действие (релцер*, алмагель Нео®). Некоторые антациды, обладая хорошим обволакивающим, адсорбирующим и спазмолитическим действием, уменьшают раздражение слизистой оболочки ЖКТ.

Современные антациды выпускают в разных лекарственных формах: гель, суспензия, таблетки, дозированные порошки в пакетиках (саше). Антациды остаются эффективными средствами в комплексной терапии лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гиперацидных гастритах, рефлюкс-эзофагите, синдроме Золлингера-Эллисона (язва желудка с аденомой поджелудочной железы), НПВС-гастропатиях. Они эффективны при изжоге, кислой отрыжке, диспепсических расстройствах, при обострениях хронического панкреатита.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Натрия гидрокарбонат (*Natrii hydrocarbonas*). Синоним: Натрия бикарбонат.

Форма выпуска: таблетки 0,3 и 0,5; 4% раствор в ампулах по 20 мл; свечи 0,3, 0,5 и 0,7 г.

Магнезия оксид (*Magnesii oxydum*). Форма выпуска: порошок. Маалокс* (*Maalox*).

Форма выпуска: таблетки; флаконы по 250 мл суспензии; пакеты по 15 мл.

Алмагель* (*Almagel*).

Форма выпуска: во флаконах по 170 мл.

21.3.3. Средства, снижающие секрецию желез желудка

Антисекреторными называют средства, которые понижают секрецию соляной кислоты париетальными (обкладочными) клетками слизистой оболочки желудка.

Активность париетальных клеток, вырабатывающих соляную кислоту, контролирует ряд биологически активных веществ, среди которых важное место занимают ацетилхолин, гистамин, гаст-рин. Усиление желудочной секреции происходит при стимуляции М₁-холинорецепторов энтерохромаффинных клеток и М₃-холино-рецепторов, H₂-гистаминовых и гастриновых рецепторов париетальных клеток. Повышенная секреция желудочного сока может привести к повреждению стенки желудка, возникновению пептических язв, гиперацидного гастрита, рефлюкс-эзофагита и другим заболеваниям.

При лечении перечисленных заболеваний, для купирования боли, изжоги, отрыжки используют антацидные средства; средства, понижающие секрецию соляной кислоты; средства, защищающие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки от механических и химических повреждений (гастропротекторы); антихеликобактерные средства (рис. 21.2). К препаратам, понижающим секреторную функцию желудка и уменьшающим выработку соляной кислоты, относят холиноблокаторы, блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса.

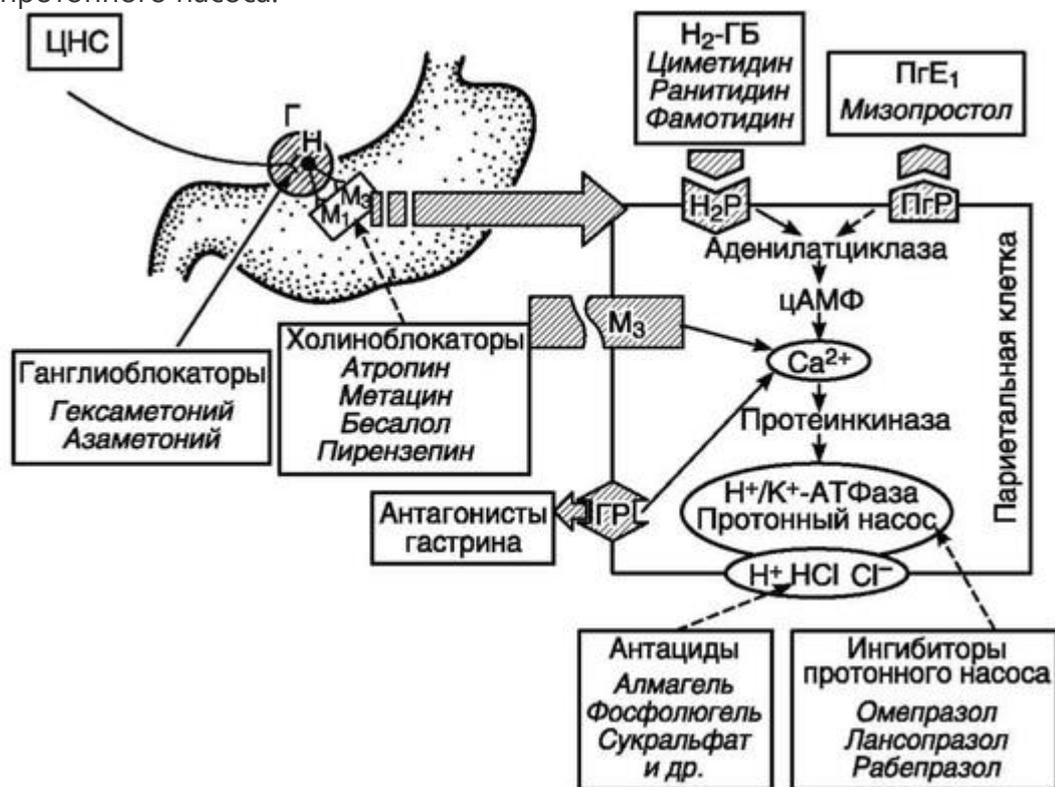


Рис. 21.2. Локализация действия лекарственных средств, понижающих кислотность и секрецию желудочного сока: Г - ганглий; M₃-ХР - M₃-холинорецепторы; H₂ - гистаминовые рецепторы; H₂-ГБ - блокаторы гистаминовых рецепторов; ПгР - простагландиновые рецепторы; ПгЕ₂ - синтетический аналог простагландина E₂; ГР - гастриновые рецепторы

21.3.3.1. Антихолинергические средства, применяемые для понижения секреции соляной кислоты и пепсина

Препараты подразделяют на селективные, M₁-холиноблокаторы - пирензепин (гастроцепин*); неселективные, M_{1, 2, 3}-холиноблокаторы - атропин, препараты белладонны (бесалол*), метоциния йодид и ганглиоблокаторы, блокаторы H₁-холинорецепторов ганглиев вегетативной нервной системы - азаметония бромид. M-холиноблокаторы растительного происхождения - атропин и препараты красавки; синтетические - метоциния йодид. Их относят к препаратам неизбирательного типа действия. Глубокой блокады секреции при их введении добиться нельзя, поэтому назначают в качестве дополнения к основному лечению антацидами и диетами. Кроме того, препараты группы атропина имеют ряд нежелательных эффектов: сухость во рту, тахикардию, нарушение аккомодации. Холиноблокаторы рациональнее применять перед сном с целью воздействия на ночную секрецию соляной кислоты, которая особенно усиливается при язвенной болезни. Ганглиоблокаторы, хотя и обладают противоязвенным эффектом, но в медицинской практике в настоящее время практически не используют, так как появились препараты избирательного действия, обладающие незначительными побочными эффектами.

Пирензепин (гастроцепин*) избирательно блокирует М₁-холи-норецепторы энтерохромаффинных клеток и снижает секрецию соляной кислоты на 50%. Энтерохромаффинные клетки выделяют гистамин и стимулируют выработку соляной кислоты париетальными клетками. В небольшой степени пирензепин снижает секрецию слюнных желез. Побочные эффекты у пирензепина проявляются реже, чем у неселективных холиноблокаторов, так как он не влияет на рецепторы сердца (М₂) и гладкой мускулатуры (М₃).

21.3.3.2. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Механизм действия гистамина состоит в стимулировании гис-таминовых рецепторов клеток различных органов. Различают два вида гистаминовых рецепторов: H₁- и H₂- (от первой буквы *Histaminum*). Возбуждение H₁-гистаминовых рецепторов приводит к сокращению мышц бронхов, ЖКТ, матки, расширению мелких кровеносных сосудов. При возбуждении H₂-гистаминовых рецепторов наблюдают усиление секреции желудочного сока, а также повышение его кислотности. H₂-гистаминовые рецепторы локализованы в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Блокаторы гистаминовых рецепторов блокируют H₂-гистаминовые рецепторы, тем самым подавляя чрезмерную секрецию желудочного сока.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов различают по поколениям: первое поколение - циметидин; второе поколение - рани-тидин (гистак*, зантак*); третье поколение - фамотидин (ульфа-мид*, квамател*).

Препаратом первого поколения стал циметидин, который снижает секрецию соляной кислоты на 50%. Его применение сопровождается многочисленными побочными эффектами: ингибируются микросомальные ферменты печени (цитохром P-450), за счет чего изменяется метаболизм многих лекарственных средств; он оказывает гепатоксический, канцерогенный эффекты; анти-андрогенное действие, гинекомастию, импотенцию и др. Именно поэтому циметидин не имеет широкого применения.

Более эффективны препараты следующих поколений. Ранитидин (Зантак*) подавляет секрецию желудочного сока на 70%, обладает длительным действием до 12 ч, поэтому обычную дозировку 1 таблетка (0,150 г) применяют 2 раза в день. Ранитидин хорошо переносится, не дает побочных эффектов циметидина. Основными нежелательными эффектами являются аллергические реакции (в виде покраснения и зуда), головокружение, сухость во рту.

В 1988 г. было синтезировано новое химическое соединение - ранитидина висмута цитрат^а (пилорид^а), обладающий свойствами подавлять секрецию соляной кислоты и одновременно усиливать защитные свойства слизистой оболочки желудка.

Препараты третьего поколения фамотидин (ульфамид*) отличаются способностью блокировать желудочную секрецию до 80%. Фамотидин в 10 раз эффективнее ранитидина и в 50 раз - циметидина. Применяют препарат при активной язве 0,04 г (1 таблетка) на ночь, поддерживающая доза 0,02 г. У фамотидина побочные эффекты выражены слабо, крайне редки.

21.3.3.3. Ингибиторы протонной помпы или ингибиторы протонного насоса

Препараты делятся на поколения: первое поколение - оме-празол (омез*, лосек*); второе поколение - лансопразол (ланзап*); третье поколение - пантопразол (контролок*), рабепразол (пари-ет*). Синтезирован новый представитель ингибиторов протонного насоса - оптический моноизомер омепразола - эзомепразол (нек-сиум*), превосходящий омепразол по степени угнетения желудочной секреции.

Фермент H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатаза (H⁺/K⁺-АТФаза - протонный насос) отвечает за секрецию водородных ионов (H⁺) в апикальной секреторной мембране париетальных клеток слизистой

оболочки желудка, при выходе которых в полость желудка образуется соляная кислота. Лекарства, ингибирующие фермент, оказывают блокирующее влияние на заключительную стадию образования соляной кислоты, что приводит к подавлению базальной и стимулированной секреции на 80-97%, объем секрета уменьшается. Препараты эффективно угнетают ночную и дневную кислотопродукцию. Восстановление активности фермента происходит в течение 3-5 сут в зависимости от принятого препарата. Ингибиторы протонного насоса уменьшают секрецию соляной кислоты, не влияя на холинергические и H₂-гистаминовые рецепторы.

Омепразол за счет липофильности легко проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка и накапливается в ней. В кислой среде метаболизируется, превращаясь в активную сульфенамидную форму, которая взаимодействует с SH-группами фермента H⁺/K⁺-АТФазы, прекращая выход ионов водорода в полость желудка. Данный эффект проявляется дозозависимо: чем выше доза, тем сильнее и эффективнее он угнетает ночную и дневную выработку соляной кислоты. Действие развивается в течение часа и продолжается 24 ч. Омепразол также обладает цитопротекторной и антихеликобактериальной активностью. При пептических язвах, осложненных желудочными кровотечениями, омепразол уменьшает интенсивность кровотечений и ускоряет рубцевание язв. При применении омепразола снижается риск развития осложнений.

Аналогичным, но более продолжительным действием обладают последующие поколения препаратов: лансопразол, пантопразол, рабепразол. При их применении можно наблюдать побочные эффекты со стороны ЖКТ: сухость во рту, отсутствие аппетита, запор, метеоризм, боли в животе, диарею; со стороны нервной системы: головную боль, головокружение, нарушения сна, зрения; беспокойство; аллергические реакции и пр.

21.3.4. Гастропротекторы (цитопротекторы)

ЛС данной группы защищают слизистую оболочку желудка от самопереваривания, повреждающего воздействия избыточной секреции соляной кислоты, от механических повреждений, повышают выработку муцина, сохраняют целостность слизистого барьера.

Гастропротекторы - средства, улучшающие репаративные процессы и защищающие от механических и химических раздражений слизистые оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Они поддерживают pH желудочного сока на уровне 2,5-3,5 за счет повышения секреции бикарбонатов. Кроме того, они повышают синтез защитных факторов (простагландинов) и уменьшают их инактивацию, улучшают регенерацию клеток слизистой оболочки желудка за счет уменьшения повреждения микрососудов и улучшения регионарного кровотока.

Препараты висмута: висмута субнитрат, викалин*, викаир*; препараты солодки, усиливающие слизееобразование и улучшающие микроциркуляцию, - ликвиритон*; и препараты, оказывающие комбинированный эффект, - висмута трикалия дицитрат (де-нол*, вентрисол[®]), сукральфат (вентер*), мизопростол (сайто-тек*).

Препараты висмута обладают вяжущим, адсорбирующим, обволакивающим действием. Викалин*, помимо висмута субнитрата, содержит кору крушины, рутин и келлин, поэтому дополнительно обладает спазмолитическим, слабительным и притивовоспалительным действием.

Висмута трикалия дицитрат (де-нол*, вентрисол[®]) в кислой среде желудка образует с белками омертвевших тканей хелатные соединения в виде защитной белой пенистой пленки на поверхности язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что служит барьером от повреждающего действия соляной кислоты, пепсина и желчи, выбрасываемых в

просвет кишечника. Препарат стимулирует синтез простагландинов, увеличивает образование слизи и бикарбонатов, снижает активность пепсина и пепсиногена. Перечисленные процессы способствуют заживлению пептических язв, восстановлению защитного барьера, снижают частоту рецидивов язв. Де-нол* обладает также антихеликобактерным действием: коагулирует белки микробной клетки, вызывая гибель *Helicobacter pylori*. Препарат смешанного типа действия *сукральфат* (вентер*) в желудке распадается на два активных метаболита: алюминия гидроокись, обладающую антацидным действием, и сульфат сахарозы, который взаимодействует с белками некротизированной ткани, образуя хелатный комплекс, в виде клейкой массы, которая выстилает и защищает язву от повреждения. Основными побочными эффектами веществ являются диспепсические расстройства и аллергические реакции. Кроме того, для улучшения репаративных процессов с успехом используют препараты растительного и животного происхождения: алоэ, зверобой, солкосерил*, прополис, мумие.

Синтетические аналоги простагландина E₁ - *мизопростол* (сай-тотек*) - применяют для лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникших в результате приема лекарственных средств, обладающих ulcerогенным действием (например, НПВС, ГКС). Препарат оказывает угнетающее влияние на секрецию соляной кислоты, защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия разнообразных раздражителей, оказывая цитопротекторное действие, стимулирует секрецию слизи и гидрокарбонатов, усиливает кровоток и предупреждает образование язв в ЖКТ. Противопоказания: беременность. Побочные эффекты: головная боль, схваткообразные боли в животе, тошнота, диарея, маточные кровотечения.

21.3.5. Антихеликобактерные средства

Средства, устраняющие инфицированность бактериями класса *Helicobacter pylori* в области язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, называют антихеликобактерными.

В слизистой оболочке пилорической части желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружена грамтрицательная спиралевидная жгутиковая бактерия *Helicobacter pylori*, которую ученые считают одной из основных причин образования язв за счет выделения ими веществ, способствующих повреждению слизистой оболочки. При обнаружении возбудителя при язвенной болезни назначают препараты, обладающие бактерицидным действием. Эрадикацию проводят с помощью метронидазола (трихопола[®], флагина[®]) и висмута трикалия дицитрата (де-нола*, вентрисола[®]). Используют антибактериальные препараты пенициллинового (ампициллин, амоксициллин), тетрациклинового ряда (доксциклин) и макролиды (klarитромицин).

Комбинированные препараты пилобакт* (klarитромицин + омепразол + тинидазол), пилорид* (ранитидин + висмута цитрат) и хеликоцин[®] (амоксициллин + метронидазол) значительно улучшают состояние больных и предупреждают развитие рецидивов.

Препараты

Список Б

Пирензепин (*Pirenzepin*).

Синоним: Гастроцепин*.

Форма выпуска: таблетки 0,025, 0,05; 10 мг в ампулах по 2 мл с растворителем.

Ранитидин (*Ranitidinum*). Синоним: Зантак*, Ранисан*.

Форма выпуска: таблетки 0,15 и 0,3; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,15; 0,5 г; в ампулах раствор для инъекций по 1 мл. Фамотидин (*Famotidinum*). Синоним: Квамател*, Ульфамид*.

Форма выпуска: таблетки 0,01, 0,02 и 0,04 г; 0,02 г лиофилизиро-ванный порошок в ампулах и флаконах. Омепразол (*Omeprazol*). Синоним: Лосек*, Омес*.

Форма выпуска: капсулы по 0,02 г в виде гранул; 0,04 г лиофили-зированной порошка во флаконах.

Рецептурный отпуск Сукральфат (*Sucralfat*). Синоним: Вентер*. Форма выпуска: таблетки 0,5 г.

Висмута трикалия дицитрат (*Bismuthate tripotassium dicitrate*). Синоним: Де-нол*, Вентрисол*. Форма выпуска: таблетки по 0,12 г.

21.4. Средства, используемые при нарушениях секреции поджелудочной железы

В качестве железы внешней секреции поджелудочная железа вырабатывает 1,5-2 л панкреатического сока, изливающегося в двенадцатиперстную кишку. Основную часть органических веществ сока поджелудочной железы составляют протеазы, липазы, амилазы. Секреция поджелудочной железы стимулируется кислым содержимым желудка. Протеазы (трипсин, химотрипсин и др.) превращают белковые вещества в аминокислоты и низкомолекулярные пептиды. Амилаза превращает углеводы (крахмал, гликоген) в моносахариды с образованием мальтозы, которая затем расщепляется мальтазой кишечного сока до двух молекул глюкозы. Липаза гидролизует жиры на жирные кислоты и глицерин.

При ахилии (отсутствии соляной кислоты и пищеварительных ферментов в желудке), хроническом панкреатите (воспалении поджелудочной железы) и энтеритах (воспалении тонкого кишечника) секреция поджелудочной железы становится недостаточной. В таких случаях больным назначают заместительную терапию. В качестве лекарственных средств заместительной терапии используют препараты, содержащие панкреатические ферменты: панкреатин (креон*, ликреаз*, мезим форте*, панцитрат*), панкреофлат*, фестал*, энзистал* и другие, а также препараты, содержащие ферменты из культуры грибов: солизим*, ораза*.

Панкреатин и другие панкреатические ферменты назначают за 5-7 мин до еды, запивая их щелочными минеральными водами. Панзинорм форте 20 000* (панкреатин) представляет двухслойные таблетки или драже. Наружный слой растворяется в желудке и содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота. Кислотоустойчивый слой растворяется в кишечнике и содержит панкреатин, экстракт желчи, аминокислоты, стимулирующие выделение ферментов кишечника и поджелудочной железы.

21.4.1. Ингибиторы протеолиза (антиферментные препараты)

Для лечения острого панкреатита применяют ингибиторы протеолиза (антиферментные препараты): пантрипин*, апротинин (гордокс*, контрикал*, трасилол 500 000*).

При тяжело протекающем остром панкреатите (на почве инфекции, травм, закупорки протоков камнями) вследствие активации трипсина в протоках может наступить самопереваривание тканей поджелудочной железы. Антиферментные препараты получают из ткани легкого, поджелудочной или околоушных желез крупного рогатого скота. Полипептид, содержащийся в апротинине, ингибируют ферменты, главным образом трипсин, химотрипсин, плазмин, калликреин. Препараты вводят струйно медленно в вену, в дозе 25 000-50 000 ЕД (1-2 ампулы). При внутривенном введении препарат преимущественно инактивирует ферменты, циркулирующие в крови, и практически не оказывает действия на поджелудочную железу, поэтому их стали вводить внутриартериально или через катетер в брюшную аорту. Препараты переносятся хорошо, но возможны аллергические проявления. Ингибиторы ферментов предупреждают, но не приостанавливают развитие деструктивного процесса. Именно поэтому их

применение при панкреонекрозе (некроз поджелудочной железы) считают нецелесообразным. Для уменьшения стимуляции выделения ферментов, выделяемых в двенадцатиперстную кишку, используют антацидные средства, а также кишечные сорбенты (полифепан*, энтеродез*), а для угнетения секреторной активности применяют М-холинолитики и ганглиоблокаторы.

Препараты

Рецептурный отпуск

Пантрипин* (*Pantrypinum*). Аналогичные препараты: Ингитрил*. Форма выпуска: 15, 20, 30 ЕД во флаконах по 5 мл. Аналогичные препараты: Трасилол 500 000*, Гордокс*, Контрикал*.

Форма выпуска: 20 000, 30 000, 50 000 ЕД во флаконах по 5 и 10 мл.

Безрецептурный отпуск

Панкреатин (*Pancreatinum*).

Синоним: Ликреаза*, Мезим форте*, Пензитал*.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 25, 30 ЕД.

Синоним: Креон*.

Форма выпуска: капсулы по 150 мг (10 000 ЕД), по 300 мг (25 000 ЕД).

Синоним: Панзинорм форте 20 000*.

Форма выпуска: драже, таблетки, покрытые оболочкой, N 10 (30). Фестал* (*Festal*).

Форма выпуска: драже, содержащее липазу, амилазу, протеазы и компоненты желчи.

21.5. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Двигательная активность (моторика и тонус желудка) регулируются, главным образом, блуждающим нервом (*n. vagus*). Тонус и перистальтика кишечника, желудка усиливаются при увеличении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. При сниженном тонусе мышц кишечника (атония кишечника) применяют средства, усиливающие холинергическую иннервацию: холиномиметики - ацеклидин и антихолинэстеразные средства, неостигмина метилсульфат. При повышенном тонусе или спазмах мышц ЖКТ назначают М-холиноблокаторы (атропиноподобные средства) и спазмолитики миотропного действия (папаверин, дротаверин). К ЛС, усиливающим двигательную активность кишечника, относят слабительные средства.

21.5.1. Слабительные средства

Основная цель назначения слабительных средств - опорожнение кишечника. Действие препаратов связано с их способностью прямо или опосредованно стимулировать рецепторы слизистой оболочки кишечника и вызывать рефлекторное усиление перистальтики. Слабительные средства применяют при остром и хроническом запоре, разного рода отравлениях, в том числе пищевых, с целью более быстрого удаления яда из кишечника, перед хирургическими вмешательствами, диагностическими исследованиями на желудочно-кишечном тракте и в некоторых других состояниях. Близкими терминами к понятию «запор» являются: обстипация (запор), констипация (спрессованный стул), копростаз (застой кала), илеус (внезапно возникающая паралитическая непроходимость кишечника). Слабительные средства не следует

назначать длительно во избежание нарушения функций кишечника, при спастическом запоре и кишечной непроходимости.

Средства, вызывающие усиление двигательной (моторно-эвакуаторной) функции кишечника, ускоряющие экскрецию его содержимого, называют слабительными.

Слабительные средства различают по механизму действия на препараты, вызывающие химическое раздражение интерорецепторов кишечника: увеличивающие объем химуса и вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника, а также препараты, размягчающие каловые массы. Классифицируют по локализации на препараты, преимущественно влияющие на тонкую и толстую кишку и действующие на всем протяжении кишечника. Классификация по происхождению: препараты, получаемые из природного сырья, и синтетические. Классификация по применению: препараты для лечения хронического запора (алиментарной природы, атонического или преходящего), острого запора, залеченного запора и препараты, используемые в комплексной терапии заболеваний. Наиболее часто используют смешанную классификацию: препараты природного происхождения; синтетические средства; ЛС, способствующие увеличению объема химуса; ЛС, смазывающие и размягчающие содержимое кишечника.

К слабительным средствам, оказывающим преимущественно влияние на двигательную активность толстой кишки, относят *растительные препараты*, содержащие антрагликозиды. В данную группу слабительных входят препараты корня ревеня*, коры крушины ольховидной (рамнил*), плоды жостера слабительного*, листья сенны остролистной и ее препараты: сеннозиды А и В (сена-дексин*, сенаде*, антрасеннин*), агиолак^с, кафиол*, регулак*. Антрагликозиды расщепляются до действующих веществ: эмодин (триоксиметилантрахинон), хризофановая кислота (диоксима-тилантрахинон), которые раздражают интерорецепторы кишечника и вызывают усиление ее перистальтики с последующим опорожнением. Метаболизм препаратов происходит постепенно, антрахиноны медленно накапливаются, поэтому послабляющее действие развивается через довольно большой промежуток времени (8-12 ч) после приема препарата. Применяют их, главным образом, при хроническом запоре, обусловленном атонией кишечника. При приеме препаратов функция толстой кишки не нарушается, поэтому их можно назначать длительно. Однако содержащиеся в растениях смолистые вещества могут раздражать кишечник и вызывать спастические явления, проявляющиеся болезненностью. Мягким действием обладают препараты сенны. На фоне их приема усиливается желчевыделительная функция, появляется регулярный, оформленный стул, что и отличает его от других препаратов, которые вызывают жидкий стул, метеоризм, урчание и боли в животе.

Касторовое масло* получают из клещевины обыкновенной (*Ricinus communis L.*). Механизм слабительного действия касторового масла* основан на омылении под влиянием пищеварительных ферментов тонкой кишки с образованием глицерина и рицино-ловой кислоты. Рициноловая (оксиолеиновая) кислота вызывает химическое раздражение преимущественно рецепторов слизистой оболочки тонкой кишки и в меньшей степени толстой. Облегчается продвижение содержимого кишечника за счет выделившегося глицерина. Усиливается перистальтика, что способствует оказанию мягкого послабляющего эффекта. Опорожнение кишечника под влиянием касторового масла* возникает через 4-6 ч. Касторовое масло* наиболее часто применяют в детской практике. У женщин при его применении одновременно возникает рефлекторное сокращение мышц матки. Именно поэтому его нельзя применять в качестве слабительного во время беременности. Однако данный эффект касторового масла* применяют в акушерской практике для усиления родовой деятельности.

Капсулы с касторовым маслом* не применяют длительно, т.к. нарушается аппетит и пищеварение. При отравлении веществами, растворимыми в жирах, касторовое масло* противопоказано.

Свечи с глицерином обладают комбинированным слабительным эффектом за счет входящих в его состав ингредиентов. Глицерол обволакивает, смазывает содержимое и слизистую толстого кишечника, таким образом, смягчает продвижение каловых масс. Стеариновая кислота (стеарат натрия), взаимодействуя с интерорецепторами, раздражает слизистую оболочку кишки и рефлекторным путем стимулирует акт дефекации. Она обладает дегидратирующим, вяжущим и противомикробным действием. Действие развивается через 15-20 мин. Длительно применять препарат не рекомендуют во избежание раздражения прямой кишки, нельзя применять при геморрое, трещинах, воспалительных заболеваниях и опухолях.

К средствам, полученным синтетическим путем, относят бисако-дил (дульколак*), натрия пикосульфат (гутталакс*, слабилен*). Они оказывают послабляющее действие через 6-10 ч. Бисакодил гидролизуется в щелочной среде, натрия пикосульфат гидролизуется под влиянием кишечных микроорганизмов с образованием активных метаболитов. Активные метаболиты вызывают химическое раздражение нервных окончаний, стимулируют интерорецепторы и усиливают перистальтику слизистой оболочки толстой кишки. Препараты угнетают реабсорбцию электролитов (Na^+ , K^+) и воды, увеличивают их содержание в просвете кишечника, а накопившаяся вода способствует разжижению и ускоряет продвижение содержимого кишечника. Побочными эффектами препаратов являются боли в животе, диарея. Их нельзя принимать беременным, во время кормления грудью и детям до 4 лет.

К препаратам, повышающим осмотическое давление в кишечнике, относят синтетические препараты: лактулозу и лауромакрогол 4000.

Лактулоза (порталакс*, дюфалакс*, нормазе*) - синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. При приеме внутрь не всасывается из ЖКТ, подвергается биотрансформации кишечными бактериями до короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к повышению осмотического давления в просвете кишки и сдвигу pH в кислую сторону. Задерживается вода, увеличивается объем каловых масс, размягчается стул и усиливается перистальтика кишечника - все способствует устранению запора. Препарат обладает пребиотическим действием, увеличивает рост колоний бифидо- и лактобактерий в толстой кишке. Угнетается образование и абсорбция азотсодержащих токсинов. Препарат нормализует работу кишечника, не влияя на частоту стула. При применении препарата наблюдают побочные эффекты: тошноту, диарею, метеоризм, боль в брюшной области.

Макрогол 4000 (форлак*) представляет длинные линейные полимеры, которые с помощью водородных связей способны удерживать молекулы воды в просвете кишечника и увеличивают объем его содержимого. Слабительный эффект препарата развивается через 24-48 ч за счет механического раздражения и разжижения содержимого кишечника.

К группе солевых слабительных относятся натрия сульфат (глауберова соль[®]), соль карловарская искусственная*, магния сульфат (английская соль[®], горькая соль[®]), моршинская слабительная соль". Послабляющий эффект при приеме солевых слабительных наблюдают через 4-6 ч. Механизм действия солевых слабительных основан на плохом всасывании в кишечнике, что создает в нем повышенное осмотическое давление и задерживает воду. Содержимое кишечника разжижается и увеличивается в объеме, что приводит к механическому раздражению его стенок и рефлекторному усилению перистальтики. Слабительные соли назначают при остром запоре, когда необходимо быстро опорожнить кишечник. Применяют препарат в растворах, разовую дозу растворяют в 1/2 стакане воды и запивают одним или двумя стаканами воды, что ускоряет наступление послабляющего действия. Солевые слабительные применяют при отравлениях, так

как, с одной стороны, они вызывают опорожнение кишечника, с другой - замедляют всасывание на всем протяжении кишечника, препятствуя поступлению токсических веществ и ядов в кровь.

Увеличивают объем содержимого кишечника и препараты природного происхождения: морская капуста (ламинария), ламинарида, севидал, агар-агар, семена подорожника блошного и его препараты (натуролак, натур-кер, агиолак^с), слизь льняного семени, метилцеллюлоза, отруби. Слабительный эффект препаратов связан с набуханием содержимого кишечника и механическим раздражением его рецепторов. Агиолак^с - комбинированный препарат, содержащий семена подорожника блошного, плоды сенны остролистной, экстракт ромашки, слизистые вещества и сахарозу.

Вещества, размягчающие и смазывающие содержимое толстой кишки, применяют в качестве слабительных средств, при хроническом запоре. Размягчение каловых масс облегчает их продвижение по кишечнику, для чего используют вазелиновое масло*, а также растительные масла (оливковое*, миндальное*, хлопко-вое^р, кукурузное^р). Растительные масла всасываются, оказывают резорбтивное и мягкое послабляющее действие. Вазелиновое масло, в отличие от других масел, индифферентное, при приеме внутрь не подвергается расщеплению и совершенно не всасывается. Вазелиновое масло - минеральное масло, полученное из очищенной фракции нефти (жидкий парафин), не имеет цвета, запаха и вкуса. Длительно не применяют, так как оно вызывает раздражение и зуд в анальной области, нарушает пищеварение, а при выделении может загрязнять белье.

Препараты

Список Б

Бисакодил (*Bisacodyl*). Синоним: Дулколак*.

Форма выпуска: таблетки, драже по 0,005 г, суппозитории по 10 мг.

Безрецептурный отпуск Агиолак^с (*Agiolax*). Форма выпуска: гранулы по 100, 250 г. Корень ревеня* (*Radix Rhei*). Форма выпуска: таблетки 0,3 и 0,5 г. Кора крушины ольховидной (*Cortex Fraxinae*). Форма выпуска: фильтр-пакеты по 2 г, пачка по 100 г. Экстракт крушины сухой таблетки, покрытые оболочкой, по 0,2 г.

Экстракт крушины жидкий флаконы по 25 мл. Назначают по 20-40 капель на прием. Рамнил* (*Rhamnilum*).

Сухой стандартизированный препарат крушины.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г. Листья сенны* (*Folia Sennae*).

Форма выпуска: таблетки экстракта сенны сухого 0,3 г.

Чай слабительный № 2* имеет состав: листьев сенны 3 части, коры крушины и плодов жостера по 2 части, плодов аниса и солодкового корня по 1 части.

Масло касторовое* (*Oleum Ricini*).

Форма выпуска: капсулы по 1 г; флаконы 25 мл.

Натрия сульфат (*Natrii sulfas*).

Доза для взрослых - 15-30 г на прием; для детей - из расчета 1 г на 1 год жизни.

Синоним: Глауберова соль^р. Форма выпуска: порошок 30 г. Магния сульфат (*Magnesii sulfas*).

Доза для взрослых внутрь по 15-30 г, детям - из расчета 1 г на 1 год жизни.

Синоним: Горькая соль. Форма выпуска: порошок 30 г. Натрия пикосульфат (*Natrii picosulfas*).

Синоним: Гутталакс*.

Форма выпуска: 7,5 мг во флаконах-капельницах по 15 и 30 мл.

21.5.2. Антидиарейные средства

Диарея (от греч. *diarrheo* - истекаю), частые жидкие испражнения, понос. Антидиарейные ЛС для симптоматического лечения классифицируют на группы: препараты, защищающие ЖКТ от раздражающих факторов: уголь активированный, смектит диокта-эдрический (смекта*); агонисты опиодных рецепторов: лоперамид (имодиум*); лекарственные средства растительного происхождения.

У активированного угля большая поверхностно-сорбционная активность, обуславливающая его способность связывать вещества, не изменяя их химической природы. Препарат сорбирует газы, токсины, алкалоиды, гликозиды, соли тяжелых металлов, салицилаты, барбитураты и другие соединения, уменьшая их всасывание в ЖКТ и способствуя выведению с фекалиями.

Освобождения от токсинов и патогенных возбудителей достигают также с помощью более эффективных сорбентов, например карболонг*, полисорб*, энтеросгель*, полифепан* и др. Однако их прием ограничен до 5-7 сут, исключение составляет прием энтеросгеля* до 6 мес.

Смектит диоктаэдрический (смекта*) соединение с гликопротеинами слизи полимеризуется, образуя защитную и обволакивающую пленку. Смекта стабилизирует слизистый барьер и защищает пищеварительный тракт от различных повреждающих агентов, проявляет антидиарейное и гастропротекторное действие. Помимо диареи, препараты используют при метеоризме, диспепсии, эзофагите и гастродуодените.

Лоперамид (имодиум*) имеет некоторое сходство химической структуры с наркотическим анальгетиком фентанилом, избирательно связывается с опиатными рецепторами мышц стенки кишечника, угнетая синаптическую передачу, снижая высвобождение ацетилхолина и простагландинов. В отличие от опи-оидов, он лишен выраженного анальгезирующего действия. Лоперамид понижает моторику и тонус гладкой мускулатуры кишечника и увеличивает время прохождения кишечного содержимого. Препарат повышает тонус анального сфинктера, способствуя удержанию каловых масс, и урежает позывы к дефекации. Действие наступает быстро и длится до 6 ч. Среди побочных эффектов наблюдают тошноту, запор, аллергические реакции, сухость во рту.

Из препаратов растительного происхождения чаще всего применяют отвары плодов черники обыкновенной, черемухи, коры дуба, гранатовых корок, риса. При диарее инфекционного происхождения, помимо противодиарейных, применяют антибактериальные препараты.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Лоперамид (*Loperamide*). Синоним: Имодиум*.

Форма выпуска: капсулы, таблетки для рассасывания по 2 мг. *Смектит диоктаэдрический* (*Diosmectite*). Синоним: Смекта*.

Форма выпуска: 3 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь.

Уголь активированный (*Carbo activatus*). Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

21.5.3. Ветрогонные средства

Ветрогонными называют средства, которые используют для облегчения отхождения газов из кишечника при метеоризме, диспепсии и коликах. К ним относят плоды фенхеля обыкновенного, аниса, тмина; укроп пахучий*, сбор ветрогонный*. В детской практике применяют препараты Плантекс* и Бебинос*. При функциональных расстройствах кишечника и метеоризме в послеоперационный период и при подготовке больных к диагностическим обследованиям органов брюшной полости и малого таза применяют симетикон (эспумизан*) - пеногаситель, ветрогонное средство. Симетикон представляет смесь поли-(диметилсилоксана) и кремния диоксида. При приеме внутрь препарат не всасывается, снижает поверхностное натяжение на границе раздела двух фаз, затрудняет образование пузырьков газа, что способствует разрушению и удалению из него газов, уменьшает вспенивание содержимого ЖКТ. Вещество входит в состав комбинированных препаратов: метеоспазмил* (симетикон + альверин), пепсан-Р* (диметикон + гвайазулен), пепфиз* (папаин + симетикон), маалокс*, дисфлатил*, релцер.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Лоперамид (*Loperamide*). Синоним: Имодиум*.

Форма выпуска: таблетки и капсулы по 0,002 г. Симетикон (*Simethicone*). Синоним: Эспумизан*.

Форма выпуска: капсулы по 25, 40 мг и эмульсия 100 мл.

21.6. ЛС, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ НОРМАЛЬНУЮ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

В организме человека нормальная микрофлора присутствует постоянно, около 77% в ЖКТ, остальная - в других органах. Нормальная микрофлора создает своеобразную линию обороны кишечника против гнилостных и патогенных бактерий, обезвреживает 50% токсинов, участвует в ферментативных процессах брожения и принимает активное участие в пищеварении и всасывании пищи. Невсосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы подвергаются более глубокому расщеплению в толстой кишке анаэробами, в том числе бифидобактериями. Нормальная микрофлора поддерживает иммунитет, повышает фагоцитарную активность макрофагов, выполняет антимуtagenную функцию (разрушая канцерогенные вещества). В ЖКТ обитает от 2,5 до 3 кг микроорганизмов, они значительно превышают вес отдельных органов (средний вес печени ~1,5 кг; почек ~400 г, сердца ~270 г). Основными биотопами микроорганизмов являются ротовая полость, подвздошная кишка и толстая кишка, обсемененность первых двух достигает 10^8 - 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, количество микроорганизмов в толстой кишке гораздо выше и составляет 10^{11} - 10^{12} КОЕ/г (фекалий). В остальных отделах их количество гораздо ниже. У взрослого человека количество микроорганизмов составляет около 10^{14} особей. До 90% облигатных микроорганизмов - анаэробы: бифидобактерии (80%), лактоба-циллы (10%). Остальную часть составляют кишечные палочки, пептострептококки, стрептококки, стафилококки, клебсиеллы, клостридии, некоторые грибы и др. Дисбактериоз кишечника - не самостоятельное заболевание, а клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний или ситуаций. Он развивается чаще при острых кишечных инфекциях (дизентерии, сальмонеллезе, вирусной диарее и т.п.), при воспалительных заболеваниях тонкой и толстой кишки (колиты и энтероколиты), на фоне длительной антибактериальной терапии, при несбалансированном питании, употреблении алкоголя и других неблагоприятных условиях. В целях нормализации кишечной микрофлоры созданы препараты, представляющие высушенные взвеси живых или убитых бактерий: бифидо-, энтеро-, лактобактерии и другие. Лечебно-профилактические препараты для коррекции нарушений микробиоценоза ЖКТ и мочевого микробиоценоза

принято классифицировать на пробиотики (эубиотики), пребиотики, сим-биотики (комбинированные препараты).

Пробиотики (эубиотики) - препараты, содержащие живые или убитые микроорганизмы определенных видов бактерий, естественно населяющие биотопы человека и применяемые с лечебной целью. Пробиотики по составу представляют монопрепараты живых микроорганизмов, содержащие микробную массу бифидо-, лактоили энтерокультру. В состав препаратов могут входить убитые бактерии или споры бактерий.

Бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин*), Бифидумбак-терин 1000^р содержат лиофильно высушенную микробную массу живых бифидобактерий. Бифидобактерии бифидум (пробифор*, бифидумбактерин форте*) содержат лиофильно высушенную микробную массу живых бактерий антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifidum* № 1, иммобилизованных на частицах активированного измельченного угля. Высокий количественный уровень бифидобактерий в препаратах позволяет вытеснить патогенную и условно-патогенную микрофлору, нормализовать физиологическое равновесие микрофлоры кишечника, обменные процессы, пристеночное пищеварение, повысить неспецифическую резистентность организма и тем самым улучшить деятельность желудочно-кишечного тракта. Бифидобактерии выполняют витаминообразующие функции, участвуют во всасывании фолиевой и никотиновой кислот, солей кальция, витаминов группы В. Препараты улучшают обменные процессы, обладают иммуно-модулирующим действием, повышают неспецифическую резистентность организма и препятствуют формированию затяжных кишечных заболеваний.

Лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин сухой*) представляют лиофильно высушенную микробную массу живых молочнокислых бактерий (*Lactobacillus plantarum* или *Lactobacillus fermentum*). Лечебный эффект обусловлен антагонистическим действием лактобактерий к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Иммунотропное действие проявляется стимуляцией макрофагального фагоцитоза, нормализацией соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, активизацией Т-киллеров, индукцией интерферона, восстановлением баланса интерлейки-на-2. Препарат обладает антимуtagenным и антиканцерогенным действием. Лактобактерин проявляет противовирусное действие, предупреждает заболеваемость гриппом и острой респираторно-вирусной инфекцией (ОРВИ), устраняет интоксикацию и морфофункциональные нарушения крови. Суппозитории Ацилакт* (лактобактерии ацидофильные) представляют микробную массу живых ацидофильных лактобактерий. Его применяют для лечения клинически выраженных дисбактериозов и воспалительных процессов женских гениталий. Лактобактерии метаболизируют гликоген вагинального эпителия до молочной кислоты, которая поддерживает рН влагалища на уровне 3,8-4,2. Высокая концентрация молочной кислоты создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности кислоточувствительных патогенных и условно-патогенных бактерий. Заселяя слизистую оболочку гениталий, лактобациллы участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают колонизационную резистентность организма. Жизнеспособные клетки лактобацилл содержатся в препарате Гастрофарм*. Препарат оказывает гастропротекторное действие, обеспечивая биологически активными продуктами и высоким содержанием белков (до 30%). Препарат регулирует равновесие кишечной микрофлоры, стимулирует регенерацию в слизистой оболочке и нормализует функции ЖКТ.

Колибактерин сухой* представляет микробную массу живых клеток кишечной палочки М-17, выпускают в ампулах по 3 дозы. Колибактерин сухой* применяют через рот за 40-60 мин до еды. Количество доз и длительность лечения определяет врач в зависимости от показаний.

Энтерол* содержит 250 мг *Saccharomyces boulardii* в пакетиках для приготовления раствора для приема внутрь. Он оказывает быстрый антидиарейный эффект и антимикробное действие в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных возбудителей, антитоксическое действие в отношении бактериальных цито- и энтеротоксинов, повышает иммунную защиту и оказывает трофическое действие на кишечную стенку.

Комбинированные ЛС, используемые для коррекции естественного микробиоценоза организма человека. Флорин форте* - поликомпонентный сорбированный пробиотик, содержащий бифидо- и лактобактерии. Бификол*, бифиформ* (бифиформ малыш[®]) представляют лиофильно высушенную в среде культивирования микробную массу совместно выращенных живых антагонистически активных штаммов бифидобактерий и кишечной палочки. Они оказывают корректирующее воздействие на микробиоценоз, стимулируют местные репаративные процессы в кишечнике, обеспечивают организм витаминами групп В и К, способствуют полноценному перевариванию и усвоению пищи. Бифилиз* - лиофи-лизированный биопрепарат, содержащий живые бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum* штамм № 1) и лизоцим. Лизоцим обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, стимулирует репаративные процессы, эритропоэз, улучшает пищеварение, повышает противоинфекционную и антитоксическую резистентность организма.

Линекс* представляет собой комбинированный препарат, содержащий бифидобактерии, лактобациллы и нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D. Препарат поддерживает и регулирует физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, участвует в метаболизме желчных кислот и обеспечивает ее физиологические функции (антимикробную, витаминную, пищеварительную) во всех отделах кишечника. Хилак форте* - капли со стерильным концентратом беззародышевых водных субстратов продуктов обмена веществ для образования молочной кислоты, с продуктами обмена веществ грамположительных и грамотрицательных симбионтов кишечной флоры тонкой и толстой кишки. Препарат способствует регенерации физиологической флоры кишечника биологическим путем, вызывая сдвиг и поддержание значений рН в ЖКТ в границах физиологической нормы, он создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, обеспечивает санацию кишечника. Под действием препарата нормализуется естественный синтез витаминов, восстанавливается нарушенный водно-электролитный баланс в просвете кишки.

Пребиотики - препараты, способствующие избирательной стимуляции роста бактерий нормальной микрофлоры человека и активирующие их метаболические функции. Они представляют пищевые ингредиенты, чаще всего низкомолекулярные углеводы, которые адсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта и не расщепляются пищеварительными ферментами человека. Свойствами пребиотиков обладают дисахариды, олигосахариды (молочный сахар), полисахариды (инулин, пищевые волокна), фрукто- и галактоолигосахариды. Препараты для подавления развития патогенной и условно-патогенной микрофлоры: бактери-субтил*, бактиспорин*, споробактерин*, биоспорин*, лактулоза (дюфалак*).

Препараты

Безрецептурный отпуск

Бифидумбактерин* (*Bifidumbacterinum*).

Форма выпуска: в виде лиофилизированного порошка для приема внутрь, по 5 доз во флаконах, пакетиках и таблетках по одной дозе (1 доза содержит 10 млн живых бифидобактерий), вагинальных и ректальных суппозиториях. Бифидумбактерин 1000" выпускают в виде таблеток по 0,2 и 0,3 г.

Лактобактерин сухой*.

Форма выпуска: в ампулах по 3-5 доз, в свечах и в таблетках, представляет лиофильную микробную массу живых молочнокислых бактерий.

Линекс* (*Linex*).

Форма выпуска: капсулы по 25 мг.

21.7. ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Желчь непрерывно вырабатывается клетками печени, в сутки образуется от 0,5 до 1,5 л. Желчь скапливается в желчном пузыре и концентрируется. Выход ее в двенадцатиперстную кишку связан с поступлением пищи. Составные части желчи: желчные кислоты (холевая, хенодезоксихолевая), желчные пигменты (билирубин, биливердин), жирные кислоты, холестерин, лецитин, муцин и неорганические соединения. Желчь в процессе пищеварения повышает активность протеолитических ферментов, особенно липазы; эмульгирует жиры и способствует их всасыванию; усиливает гидролиз и всасывание белков, углеводов; ускоряет всасывание жирорастворимых витаминов, холестерина; стимулирует пролиферацию и перистальтику кишечника; стимулирует желчеобразование (холерез) и ее выделение (холекинез); инактивирует пепсин и оказывает бактерицидное действие. Снижение скорости выхода желчи в двенадцатиперстную кишку может возникать в результате уменьшения ее секреции в печени или затруднения выхода ее из желчного пузыря.

Желчегонными называют средства, которые повышают секрецию желчи и способствуют ее выходу в кишечник. Их применяют при лечении гепатита (воспаление ткани печени), желчекаменной болезни, холециститах (воспаление желчного пузыря) и других заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Желчегонные средства делят на две группы: холеретики (*choloretica, cholesecretica*) и холекинетики (*cholekinetika, cholagoga*).

21.7.1. Холеретики

Средства, преимущественно стимулирующие образование желчи. К ним относят препараты, содержащие желчь (аллохол*, холензим*, кишечнорастворимые таблетки лиобил*); растительное сырье (препараты цветков бессмертника песчаного, пижмы, кукурузных рылец и сироп из плодов шиповника собачьего холосас*); синтетические средства [осальмид (оксафенамид*), гидроксиме-тилникотинамид (никодин*)].

Наиболее активным средством, усиливающим секрецию желчи, считают осальмид, затем следуют аллохол* и холензим*. Указанные препараты стимулируют функцию желчных кислот, билирубина и увеличивают экскрецию холестерина. Их назначают за 20-30 мин до еды, чтобы они достигли двенадцатиперстной кишки раньше пищи и рефлекторно включили выведение желчи. При воспалительных заболеваниях желчного пузыря используют осальмид, обладающий холеретическим, спазмолитическим действием и расслабляющий гладкие мышцы желчевыводящих протоков.

Увеличению секреции желчи способствует назначение препаратов из растений: холосас* (экстракт плодов шиповника 400 г, декстроза 600 г), фламин* (бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов), экстракт кукурузных рылец, препараты пижмы, комбинации различных растений в виде желчегонного чая. Растительные желчегонные средства назначают в форме настоя или отвара из 10 г на 200 мл воды по 1/3-1/2 стакана за 20-30 мин до еды в теплом виде. При воспалительных процессах желчного пузыря (холецистит) и желчных протоков (холангит) вследствие попадания в них бактерий применяют желчегонные препараты совместно с антибактериальными средствами. Желчегонное и антибактериальное действие сочетает

синтетический препарат никодин*, являющийся производным амида никотиновой кислоты и формальдегида. Никотиновая кислота обладает спазмолитическим сосудорасширяющим эффектом, антибактериальный эффект связывают с отщеплением формальдегида. Никодин* принимают до еды, запивая 1/2 стакана воды. Желчегонные препараты назначают в течение 3-4 нед. При необходимости проводят повторные курсы с перерывами на месяц. При механической желтухе (нарушение оттока желчи) и острой дистрофии печени их не назначают. В качестве гидрохолеретиков используют минеральные воды: Эссентуки № 17 и № 4, Славяновская, Смирновская, а также настой валерианы*, которые повышают водный компонент желчи, делая ее менее вязкой.

21.7.2. Холекинетики

Холекинетики - средства, обладающие спазмолитическим действием и способствующие выделению желчи в кишечник. К ним относят М-холиноблокаторы атропин, платифиллин; спазмолитики миотропного действия папаверин, дротаверин, эуфиллин*; растительные средства барбарис обыкновенный* (его препараты) и другие растительные препараты, обладающие слабым холеретическим и более выраженным холекинетическим эффектом; гормон кишечника холецистокинин, регулирующий выделение желчи; другие холекинетики: заменители сахара (маннит) и магния сульфат.

В нормальных физиологических условиях при поступлении в двенадцатиперстную кишку кислого содержимого желудка и жиров пищи происходят открытие сфинктера Одди, умеренное сокращение желчного пузыря и выделение желчи в кишечник. При воспалении желчных протоков и/или желчного пузыря нормальный механизм нарушается, что заставляет использовать средства, способствующие принудительному выделению желчи. Расслабить сфинктер Одди и снять спазм общего желчного протока можно, применив М-холиноблокаторы и спазмолитики миотропного действия. Расслабление сфинктера Одди и сокращение желчного пузыря вызывает гипертонический раствор (10-25%) магния сульфата, который в подогретом виде вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку. Выделению желчи способствует алкалоид берберин, содержащийся в листьях барбариса. Он усиливает сокращение желчного пузыря. В связи с высокой вероятностью спастического воздействия берберина на матку его не рекомендуют применять при беременности. Способствуют выделению желчи комбинированный препарат холагол*, флакумин* (препарат из листьев скумпии) и конвафлавин* (препарат из ландыша дальневосточного). Для лечения заболеваний с недостаточным желчеотделением (холецистит, холангит и гепатит) применяют одновременно стимуляторы желчеобразования, желчевыведения и средства, расслабляющие сфинктер Одди и желчные протоки. Гимекромон (Одестон*) оказывает желчегонное, спазмолитическое действие избирательно на желчные пути и сфинктер Одди. Препарат увеличивает объем желчи, повышает секрецию ее компонентов, уменьшает застой желчи, предотвращает кристаллизацию холестерина и образование желчных камней. Он не ослабляет кишечную перистальтику и не влияет на АД. При продолжительном применении могут возникать диарея, метеоризм, абдоминальные боли, головная боль.

При воспалительном процессе с гнойным отделением добавляют антибактериальные средства. Возникновению заболевания желчных путей способствует отсутствие образования хлористоводородной кислоты и пепсина в желудке (ахилия), поэтому проводят дополнительное лечение, направленное на регулирование желудочного и кишечного пищеварения.

21.7.3. Холелитолитические средства

Средства, способные растворять в желчном пузыре камни, не содержащие солей кальция, называют холелитолитическими. Препараты эффективны только для растворения холестериновых

камней небольшого размера, не обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании, и при сохраненной функции желчного пузыря. Образование камней в желчном пузыре - процесс длительный, связан с нарушением состава желчи. С целью предотвращения образования камней в желчных протоках или желчном пузыре необходимо повысить уровень желчных кислот, которые являются стабилизаторами желчи и способствуют уменьшению содержания холестерина в желчи. В настоящее время применяют кислоты хенодезоксихолевую[®] (хенофалк[®], хеносан[®]) и урсодезок-сихолевую (урсофальк[®]). При приступах желчекаменной болезни, при спазмах протоков используют одновременные инъекции под кожу атропина и папаверина или атропина с обезболивающими средствами (промедол[®], а в тяжелых случаях морфин).

Препараты

Список Б

Берберина бисульфат[®] (*Berberini bisulfas*). Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.

Безрецептурный отпуск

Аллохол[®] (*Allocholium*).

Состав: таблетки содержат сухую желчь животных (0,08 г), экстракт чеснока сухой (0,04 г), экстракт крапивы сухой (0,005 г) и активированный уголь (0,025 г) и вспомогательные вещества, общая масса 0,21 г.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 0,105 и 0,21 г.

Холензим[®] (*Cholenzymum*).

Состав: 0,1 г желчи, 0,1 г порошка из поджелудочной железы, 0,1 г порошка из слизистой оболочки тонкой кишки, вспомогательные вещества.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой.

Гидроксиметилникотинамид (*Hydroxymethylnicotinamide*).

Синоним: Никодин[®] (*Nicodinum*). Форма выпуска: таблетки по 0,5 г. Фламин[®] (*Flaminum*).

Сухой концентрат бессмертника песчаного цветков содержит сумму флавоноидов.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г, гранулы для детей 18,4 г в банках по 150 мл с ложкой-дозатором по 2,5 и 5 мл.

Сбор желчегонный[®] (*Species cholagogae*).

Состав: цветков бессмертника песчаного 4 части, листьев трилистника 3 части, листьев мяты 2 части, плодов кориандра 2 части.

Форма выпуска: упаковка по 75 и 100 г. Холагол[®] (*Cholagolum*).

Состав: суммарный препарат, содержащий красящего вещества корневища куркумы 0,0225 г, коры крушины 0,009 г, магния салицилата 0,18 г, эфирного масла 5,535 г, спирта 0,8 г, оливкового масла до 10 г.

Форма выпуска: флаконы по 10 мл. Холосас (*Cholosasum*).

Состав: сироп, приготовленный из сгущенного водного экстракта плодов шиповника собачьего (*Rosa canina L.*) и сахара. Форма выпуска: флаконы по 300 г.

Осальмид (*Osalmid*). Синоним: оксафенамид[®]. Форма выпуска: таблетки 0,25 г.

21.8. ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Гепатопротекторами называют средства, которые повышают устойчивость клеток печени к воздействию повреждающих факторов, активируют детоксикационные функции, увеличивают активность метаболических процессов и улучшают ее функциональное состояние.

Гепатопротекторы препятствуют разрушению клеточных мембран, предотвращают повреждение печеночных клеток продуктами распада, ускоряют репаративные процессы в клетках, стимулируют регенерацию гепатоцитов, восстанавливают их структуру и функции. Их применяют для лечения острых и хронических гепатитов, жировой дистрофии печени, цирроза печени, при токсических повреждениях печени, в том числе связанных с алкоголизмом, при интоксикации промышленными ядами, лекарственными препаратами, тяжелыми металлами, грибами и при других поражениях печени. Одним из ведущих патогенетических механизмов поражения гепатоцитов является избыточное накопление свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов при воздействии токсинов экзогенного и эндогенного происхождения, приводя в конечном итоге к повреждению липидного слоя клеточных мембран и разрушению клеток печени.

ЛС, применяемые для лечения заболеваний печени, обладают разными фармакологическими механизмами защитного действия. Гепатопротекторное действие большинства препаратов связывают с ингибированием ферментативного перекисного окисления липидов, с их способностью нейтрализовывать различные свободные радикалы, оказывая антиоксидантный эффект. Другие препараты являются строительным материалом липидного слоя клеток печени, оказывают мембраностабилизирующий эффект и восстанавливают структуру мембран гепатоцитов. Третьи - индуцируют микросомальные ферменты печени, повышают скорость их синтеза и активность, способствуют усилению биотрансформации веществ, активируют метаболические процессы, что способствует быстрому выведению из организма чужеродных токсичных соединений. Четвертые ЛС обладают широким спектром биологической активности, содержат комплекс витаминов и незаменимых аминокислот, повышают устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшают токсические эффекты, в том числе и после принятия алкоголя и др. Выделить препараты с каким-то одним механизмом действия очень трудно, как правило, препараты обладают одновременно несколькими из перечисленных выше механизмов. В зависимости от происхождения их подразделяют на препараты растительного происхождения, синтетические лекарственные средства; животного происхождения, гомеопатические и биологически активные добавки к пище. По составу различают монокомпонентные и комбинированные (комплексные) препараты.

КЛС, преимущественно ингибирующим перекисное окисление липидов, относят препараты и фитопрепараты плодов расторопши пятнистой. Основные ЛС: силибинин* (легалон 70*, силимарин*, карсил*), силибор*; комплексные препараты: гепатофальк планта[®] (содержит экстракт из плодов расторопши, чистотела и термелика), гепабене* (экстракт расторопши пятнистой и экстракт дымянки аптечной). Растительные флавоноидные соединения, выделенные из плодов и млечного сока расторопши пятнистой, содержат комплекс изомерных полигидроксифенолхроманонов, главными из которых являются силибинин, силидианин и силикринтин и др. Силимарин - смесь изомерных флавоноидных соединений с преобладающим содержанием силибинина. Биофлавоноиды оказывают гепатопротекторное и антитоксическое действие. Они взаимодействуют с мембранами гепатоцитов и стабилизируют их, предотвращают потерю трансаминаз; связывают свободные радикалы, ингибируют процессы перекисного окисления липидов, предупреждают разрушение клеточных структур, при этом уменьшают образование малонового диальдегида и поглощение кислорода. Препятствуют также проникновению в клетку гепатотоксичных веществ и снижают накопление гидроперекисей

липидов; стимулируют РНК-полимеразу, увеличивают биосинтез белков, ускоряют регенерацию поврежденных гепатоцитов. Активируют обмен веществ, результатом чего является нормализация белоксинтетической и липотропной функции печени; улучшаются показатели иммунологической реактивности организма. При алкогольных поражениях печени биофлавоноиды блокируют выработку ацетальдегида, связывают свободные радикалы и сохраняют запасы глутатиона, способствующего процессам детоксикации. Основным действующим веществом дымянки лекарственной препарата гепабене* является производное фумаровой кислоты алкалоид протопин. Он эффективно восстанавливает дренажную функцию желчевыводящих путей, предупреждая развитие застоя желчи и образование конкрементов в желчном пузыре. При приеме препарата может возникать послабляющее действие и увеличиваться диурез.

ЛС, преимущественно восстанавливающие структуру мембран гепатоцитов и оказывающие мембраностабилизирующий эффект.

Повреждение гепатоцитов часто сопровождается нарушением целостности мембран, приводя к попаданию ферментов из поврежденной клетки в цитоплазму. Повреждаются также межклеточные связи, ослабевает связь между отдельными клетками. Нарушаются важные процессы для организма: всасывание триглицеридов, необходимых для образования хиломикрон и мицелл, снижается желчеобразование, продукция белков, нарушается обмен веществ и способность гепатоцитов выполнять барьерную функцию. При приеме препаратов этой подгруппы происходит ускорение регенерации клеток печени, усиливается синтез белков и фосфолипидов, которые являются пластическим материалом мембран гепатоцитов, нормализуется обмен фосфолипидов клеточных мембран. Препараты проявляют антиоксидантное действие, так как в печени взаимодействуют со свободными радикалами, переводят их в неактивную форму, что препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. В состав данных препаратов входят эссенциальные фосфолипиды, которые являются пластическим материалом поврежденных клеток печени, состоящих на 80% из гепатоцитов. Основные препараты подгруппы: эссенциале Н*, эссенциале форте Н*, комбинированный препарат эсливер форте* (содержит 300 мг эссенциальных фосфолипидов и комплекс витаминов). Препараты обеспечивают печень высокой дозой готовых к усвоению фосфолипидов, которые проникают в клетки печени, внедряются в мембраны гепатоцитов и нормализуют ее функции, в том числе и детоксикационную. При их приеме восстанавливается клеточная структура гепатоцитов, тормозится формирование соединительной ткани в печени, что способствует регенерации печеночных клеток. ЛС способствуют активации фосфолипидзависимых ферментных систем печени, уменьшают уровень энергозатрат, улучшают метаболизм липидов и белков, преобразуют нейтральные жиры и холестерин в легко метаболизирующиеся формы, стабилизируют коллоидный состав желчи, обеспечивают физиологическую норму процессов окислительного фосфорилирования при клеточном метаболизме.

Препараты, улучшающие метаболические процессы в организме, обеспечивают детоксикацию клеток, стимулируют регенерацию клеток за счет повышения активности митохондриальных ферментов печени, улучшения микроциркуляции и питания клеток, а также улучшают метаболические процессы в гепатоцитах. На метаболические процессы оказывает влияние тиоктовая кислота (липоевая кислота, липамид, тиоктацид). Фармакологическое действие - гиполлипидемическое, гепатопротективное, гипохолестеринемическое, гипогликемическое. Тиоктовая кислота участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α -кетокислот. По характеру биохимического действия тиоктовая кислота близка к витаминам группы В. Она участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Адemetионин (Гептрал) является предшественником*

физиологических тиоловых соединений, участвующих в многочисленных биохимических реакциях. Адеметионин - эндогенное вещество, обнаруженное почти во всех тканях и жидкостях организма, получено синтетическим путем, обладает гепатопротективным, детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзирующим и нейропротекторным действием. Его молекула включена в большинство биологических реакций, в том числе как донор метильной группы в реакциях метилирования, в составе липидного слоя клеточной мембраны (трансметилирование); как предшественник эндогенных тиоловых соединений - цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфатирование); как предшественник полиаминов - путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов, спермидина, спермина, входящих в структуру рибосом (аминопропилирование). Он обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации, стимулирует детоксикацию желчных кислот - повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Стимулирует синтез в них фосфатидилхолина, повышает подвижность и поляризацию мембран гепатоцитов. Адеметионин включается в биохимические процессы организма, одновременно стимулируя выработку эндогенного адеметионина, в первую очередь в печени и мозге. Проникая через гематоэнцефалический барьер, проявляет антидепрессивное действие, которое развивается в первую неделю и стабилизируется в течение второй недели лечения. Терапия адеметионином сопровождается антиастеническим, антихолестеринемическим и гепатопротективным эффектом. Основные побочные эффекты при приеме внутрь - изжога, боль или неприятные ощущения в эпигастральной области, диспепсические явления, возможны аллергические реакции.

К индукторам микросомальных ферментов печени относят также флумецинол[®] (зиксорин[®]) и производное барбитуровой кислоты фенобарбитал, обладающий противосудорожным и снотворным действием.

Препараты животного происхождения: гепатамин[®] - комплекс белков и нуклеопротеидов, выделенных из печени крупного рогатого скота; сирепар[®] - гидролизат экстракта печени; гепатосан[®] - препарат печени свиньи. Препараты животного происхождения содержат комплекс белков, нуклеотидов и других активных веществ, выделенных из печени крупного рогатого скота. Они нормализуют метаболизм в гепатоцитах, повышают ферментативную активность. Препараты обладают липотропным эффектом, способствуют регенерации паренхиматозной ткани печени и оказывают детоксикационное действие.

Из растительного сырья для улучшения функции печени и пищеварения используют препарат Лив 52[®], который содержит экстракты, соки и отвары различных растений, обладающих гепатотропным эффектом. Препарат защищает паренхиму печени от повреждений токсическими агентами, восстанавливает функции печени, усиливает внутриклеточный обмен веществ, стимулирует регенерацию поврежденных клеток, способствует отхождению газов из кишечника. Тыквеол[®] содержит жирное масло, полученное из семян тыквы обыкновенной, в состав которого входят каротиноиды, токоферолы, фосфолипиды, флавоноиды; витамины (В₁, В₂, С, Р, РР); жирные кислоты: насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая и др.). Препарат оказывает гепатопротекторное, антиатеросклеротическое, антисептическое, желчегонное действие.

Препараты

Список Б

Силибор[®] (*Siliborum*).

Препарат содержит сумму флавоноидов из плодов расторопши пятнистой (*Silbum marianum* L.).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,04 г. Силибинин* (*Silibinin*).

Синонимы: Силимарин*, Карсил*, Легалон 70*.

Форма выпуска: драже 0,07 г, капсулы 0,14 г, суспензия 450 мл.

Адеметионин (*Ademetionine*).

Синонимы: Гептрал*.

Форма выпуска: 0,4 г лиофилизированного порошка в таблетках. Кислота хенодесоксихолевая^а (*Acidum chenodesoxycholum*).

Синонимы: Хенофальк^а, Хенодиол^р. Форма выпуска: капсулы 0,25 г. Эссенциале Н* (*Essentiale*).

Форма выпуска: ампулы по 5 и 10 мл, капсулы форте.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунитет - защитная функция организма обнаруживать, распознавать, инактивировать и удалять чуждые ему соединения, имеющие признаки чужеродной генетической информации.

Чуждыми для организма являются бактерии, вирусы, простейшие, аллергены, а также клетки, измененные в результате мутаций и повреждении. Система организма, выполняющая защиту от чужеродных белковых систем, - иммунная система. Иммунная система представлена всеми видами лейкоцитов, а также органами, в которых происходит образование, дифференциация, созревание и развитие лейкоцитов: костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, а также локальная лимфоидная ткань глотки, кишечника, легких, кожи, молочных желез. Получив сигнал от моноцитов о появлении в организме антигенов (чужеродных соединений) в виде микробных клеток или белков, иммунная система активируется и начинает вырабатывать специфические иммуноглобулины (антитела) и/или иммунные Т-лимфоциты. Антитела (иммуноглобулины) образуются в В-лимфоцитах, которые находятся в лимфатических узлах, в крови, лимфоидной ткани червеобразного отростка (аппендиксе), селезенке, миндалинах. С помощью различных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD), поступающих в кровь, создается гуморальный иммунитет. Иммунные Т-лимфоциты находятся в тимусе, лимфатических узлах и селезенке. Т-лимфоциты создают клеточный иммунитет. Среди тимусзависимых клеток различают Т-хелперы, Т-киллеры, Т-супрессоры и Т-клетки памяти. Т-хелперы выполняют регуляторную функцию, способствуют синтезу интерферонов, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, иммуноглобулинов, направляют созревание и дифференцировку эффекторных клеток и превращаются в клетки Т-памяти, обеспечивающие вторую фазу иммунного ответа. Т-киллеры обнаруживают антигены, нейтрализуют их и выводят из организма. Перфорин - токсический белок, его синтезируют цитотоксические лимфоциты, которые лизируют чужеродные клетки. Т-клеточные цитокины, продуцирующие цитокины, БАВ, регулируют и усиливают иммунный ответ. Т-супрессоры участвуют в торможении иммунной реакции, активируют макрофаги и тормозят синтез иммуноглобулинов.

Иммунотропные средства принято классифицировать на средства, стимулирующие функции иммунной системы (иммуностимуляторы); средства, угнетающие функции иммунной системы (иммунодепрессанты) и противоаллергические средства.

22.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунный дефицит или иммунодефицитный синдром клинически проявляется резким снижением сопротивляемости организма к инфекциям и увеличением частоты опухолевых заболеваний. Иммунная недостаточность бывает первичной (врожденной) и вторичной (приобретенной). Большинство первичных дефицитов иммунной системы являются наследственными. Среди приобретенных форм иммунодефицита следует различать вторичную иммунологическую недостаточность и синдром приобретенного иммунодефицита. Вторичная недостаточность системы может развиваться под влиянием радиоактивного излучения, некоторых инфекционных болезней, длительного приема иммунодепрессивных лекарственных препаратов. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS, ВИЧ-инфекция) - инфекционное заболевание, возбудителем которого является человеческий Т-лимфоидотропный ретровирус (ВИЧ, HIV). Заболевание характеризуется

длительным бессимптомным течением (недели, годы) с развитием на фоне подавления иммунной системы вторичных инфекций (вирусных, бактериальных, протозойных) и злокачественных новообразований в организме человека. Заражение происходит при

переливании крови и ее препаратов, через медицинские инструменты (шприцы), слизистые оболочки половых путей и прямой кишки. Описаны случаи передачи вирусов с молоком матери. В группы риска (наибольшая опасность заражения СПИДом) входят наркоманы, гомосексуалисты и лица, многократно получавшие переливания крови.

Средства, активизирующие иммунную систему, называют иммуностимуляторами.

Средства, влияющие на иммунный статус и применяемые для иммунокоррекции, называют иммуномодуляторами.

Имуностимуляторы применяют для лечения иммунного дефицита или используют в комплексной терапии различных заболеваний, связанных с иммунной недостаточностью. Иммуностимуляторы классифицируют на аналоги пептидов эндогенного происхождения (в зависимости от источника получения различают препараты тимуса животных тактивин*, тималин*, вилозен*; костного мозга - миелопид*); препараты микробного происхождения - продигиозан*, рибомунил*, лизаты бактерий (бронхо-мунал*, ИРС 19*, имудон*); вакцины и сыворотки; синтетические препараты левамизол, дибазол*, тимоген*, ликопид*, имунофан*, полиоксидоний*; препараты на основе цитокинов и др. Препараты тимуса и левамизол преимущественно активируют Т-клеточный иммунитет, а препараты миелопид* и продигиозан* оказывают влияние в основном на В-лимфоциты и стимулируют гуморальный иммунитет.

Имуностимуляторы, приготовленные из тимуса (вилочковой железы) крупного рогатого скота (тактивин*, тималин*, вилозен*), представляют комплекс полипептидных фракций и очень близки между собой по иммуностимулирующему действию, но отличаются друг от друга различными методами получения: экстракции, очистки и лиофилизации. Препараты тимуса повышают скорость созревания и дифференциации Т-лимфоцитов, усиливают фагоцитоз и активность Т-хелперов и Т-супрессоров, основных цитокинов, стимулируют процессы регенерации ткани и кроветворения. Их применяют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета (трофических язвах, ожогах, гнойных и воспалительных процессах), после лучевой и химиотерапии. Препараты хорошо переносятся, побочные эффекты проявляются редко, в основном в виде аллергических реакций. При их назначении необходимо учитывать индивидуальную непереносимость у пациентов. Вводить препараты тимуса желательно с учетом циркадианных ритмов: в 22 ч, 1 раз на ночь.

К средствам, стимулирующим активный иммунитет, относят вакцины:

БЦЖ* (противотуберкулезная), АКДС* (коклюшно-диф-терийно-столбнячная), противогриппозная (А и В), противочумная и т.п. К средствам, стимулирующим пассивный иммунитет, относят сыворотки: противогангренозная, противостолбнячная, дифтерийная и др. При вакцинации, т.е. введении ослабленных или убитых микроорганизмов в организм больного, используют механизм формирования приобретенного иммунитета. Вакцинация является основным способом предупреждения некоторых заболеваний, например, туберкулеза, полиомиелита, коклюша, дифтерии, сибирской язвы и др.

Продигиозан* - высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bac. prodigiosum*. Он активизирует клеточный иммунитет, образование естественных интерферонов, проявляя интерферогенную активность, стимулирует функции коры надпочечников и повышает сопротивляемость организма. Вводят препарат внутримышечно и ингаляционно при хроническом течении различных заболеваний.

Бронхо-мунал* представляет лиофилизат бактерий, повышает активность Т-лимфоцитов, выработку иммуноглобулинов и цитокинов в слизистой оболочке дыхательных путей.

Применяют его при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся бактериальными инфекциями бронхолегочного аппарата.

Левамизол (декарис*) оказывает на иммунную систему тимо-мимическое (подобно гормонам тимуса) действие, увеличивает выработку антител на различные антигены, усиливает клеточный иммунитет, повышает функцию макрофагов, нейтрофилов и моноцитов. Используют его при иммунодефицитных состояниях, аутоиммунных заболеваниях и рецидивирующих инфекциях, в комплексной терапии злокачественных новообразований. Препарат по отношению к клеточному иммунитету оказывает регуляторную функцию - увеличивает слабую и снижает сильную иммунную реакцию до нормы. Применяют его как иммуномодулирующее и антигельминтное средство.

Инфликсимаб (ремикеид*) - иммуномодулирующий препарат, содержащий химерные мышино-человеческие иммуноглобулины G1, моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к ФНО- α и фрагмента молекулы IgG1 человека. Попадая в кровь, препарат образует устойчивый комплекс с растворимой и с мембраноассоциированной формами человеческого ФНО- α , при этом ингибируется его синтез, таким образом, содержание ФНО- α уменьшается и снижается его функциональная активность. Инфликсимаб - многофункциональный цитокиновый препарат, который является одновременно посредником воспалительного ответа и мощным иммуномодулятором. Его применяют при тяжелых воспалительных процессах: активной форме тяжелой степени болезни Крона, не поддающейся стандартной терапии, активной форме ревматоидного артрита. Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, головокружение, депрессия, нервозность, сонливость, сердцебиение, аритмия, анемия и др.

Для профилактики гриппа в качестве иммуностимулятора нашел широкое применение спазмолитик бендазол, у которого было обнаружено умеренное иммуностимулирующее действие. Бендазол по химической структуре близок левамизолу.

В последние годы получено много новых препаратов, обладающих иммуностимулирующей активностью: арбидол когацил, полудан*, имудон*, ИРС-19*, иммунорм*, анаферон*, циклоферон* и др. Благодаря генной инженерии получены препараты с иммуностимулирующей активностью на основе цитокинов.

Препараты

Список Б

Левамизол (*Levamisolum*). Синоним: Декарис*.

Форма выпуска: таблетки 0,15 г (1 таблетка в упаковке); 0,05 г (2 таблетки).

Безрецептурный отпуск

Тималин* (*Thymalinum*)

Форма выпуска: 0,01 г лиофилизированного стерильного порошка во флаконах.

Тактивин* (*Tactivinum*).

Форма выпуска: 0,01% раствор 1 мл.

22.2. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В механизме развития реакций гиперчувствительности замедленного типа главную роль играют агрессивные лимфоциты, которые повреждают и разрушают клетки органов. Для реакций характерно продолжительное развитие ответной реакции (от 6 до 48 ч, а иногда и через

больший промежуток времени) и длительное протекание (от одной недели до нескольких месяцев). Реакции гиперчувствительности замедленного типа лежат в основе отторжения пересаженных от одного человека к другому органов и тканей (трансплантатов), когда значительно активизируется иммунная система пациента. Трансплантат (пересаживаемая ткань) является чужеродной тканью для организма реципиента, и на месте контакта может возникать тканевая несовместимость. В организме больного вырабатываются антитела и агрессивные лимфоциты, которые повреждают трансплантат, и он отторгается. Повышенная активность иммунной системы приводит к нежелательным последствиям. Патологическое повышение активности наблюдают при аутоиммунных и аутоаллергических заболеваниях (системная красная волчанка, ревматизм, узелковый полиартрит, приобретенная гемолитическая анемия и др.). При таких заболеваниях лимфоидная ткань образует антитела (аутоантитела) к собственным тканям, а агрессивные лимфоциты (Т-киллеры) разрушают эти ткани.

Иммунодепрессантами называют средства, угнетающие иммунную систему организма.

Препараты, обладающие иммунодепрессивной активностью, делят на три группы.

- Истинные иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин).
- Препараты разных фармакологических групп, обладающие иммунодепрессивным действием: глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) и цитостатики (азатиоприн, циклофос-фамид).
- Препараты на основе цитокинов, антагонисты рецепторов ИЛ-2 (даклизумаб, базиликсимаб).

Иммунодепрессант *циклоспорин* (сандиммун*) является циклическим ундекапептидным антибактериальным средством, специфически и обратимо подавляет деление и размножение иммунокомпетентных лимфоцитов и практически не влияет или мало влияет на другие клетки. Препарат проникает в цитоплазму клет-

ки, связывается со специфическим белком-переносчиком цик-лофиллином. В ядре клетки он подавляет транскрипцию мРНК, кодирующую лимфокины. Подавляются образование и выход из клеток ИЛ-2 (ключевой фактор пролиферации всех Т-клеток), его связывание с рецепторами. Нарушается фаза дифференцировки и пролиферации Т-клеток, сильно угнетается клеточный иммунитет, который играет основную роль в отторжении трансплантата. Препарат не влияет на гемопоэтические органы, на созревание стволовых клеток и на функции макрофагов. Его применяют для предупреждения отторжения трансплантата при пересадке костного мозга, сердца, почки, печени и других органов и при аутоиммунных заболеваниях. Отрицательные нежелательные эффекты проявляются в виде острой и хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушения функций печени и повышения восприимчивости к инфекциям.

В последние годы появились новые препараты, угнетающие активность Т-лимфоцитов и продукцию ИЛ. Сиролимус (рапа-мун*) угнетает ответ Т-клеток на ИЛ-2. Такролимус действует подобно циклоспоринолу, но обладает менее выраженным побочным действием.

Азатиоприн (имуран[®]) является структурным аналогом нуклеиновых кислот, входящих в состав ДНК и РНК. В организме препарат метаболизируется с образованием 6-меркаптопурина, затем превращается в 6-тиоинозиновую кислоту, участвующую в синтезе гуаниловой и аденоловой кислот. В качестве антиметаболита он нарушает биосинтез ДНК и подавляет пролиферацию Т-лимфо-цитов. Иммунодепрессивное действие обусловлено гипоплазией лимфоидной ткани, снижением количества Т-клеток, нарушением синтеза иммуноглобулинов, на конечном этапе приводящее к подавлению клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности замедленного типа. Препарат не обладает достаточной избирательностью. При длительном

применении развиваются отрицательные реакции: нарушение функции печени, лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, миалгия, алопеция (выпадение волос), анорексия, восприимчивость к инфекциям.

Гормональные препараты из группы глюкокортикоидов (пред-низолон, дексаметазон и др.) обладают противовоспалительным, антиаллергическим, противошоковым и иммунодепрессивным эффектом. Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов проявляется в подавлении клеточного и гуморального иммунитета.

Угнетаются продукция ИЛ и пролиферация Т-лимфоцитов, ускоряется катаболизм Ig и компонентов системы комплемента, снижается выработка цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-2, ИФН-γ), Т-киллеров. Синтетические ГК не влияют на эритро-, тромбо- и лейкопоз, в меньшей степени подавляют продукцию В-лимфоцитов. При длительном применении развивается снижение сопротивляемости организма к инфекциям, может возникать язвенный эффект, остеопороз, синдром Иценко-Кушинга, периферические отеки, нарушение менструального цикла, синдром отмены и др.

Цитостатики (циклофосфан*, метотрексат, меркаптопурин и другие) применяют в основном при лечении злокачественных опухолей. Они проявляют иммунодепрессивное действие путем подавления деления лимфоцитов, подавляется пролиферативная фаза иммунного ответа. Иммунодепрессивным действием обладают некоторые антибактериальные препараты, например хлорамфени-кол, подавляющий синтез нуклеиновых кислот. Неизбирательные иммунодепрессанты обладают выраженной цитотоксичностью, угнетают кроветворение, снижают сопротивляемость организма к инфекциям и подавляют защитные силы организма, что способствует возникновению рака кожи, матки, желудка, мочевого пузыря.

Новые препараты на основе цитокинов (антагонисты рецепторов ИЛ-2) в большинстве обладают избирательным действием. В качестве лекарственных препаратов применяют даклизу-маб (зенапакс*) и базиликсимаб - химерные моноклональные антитела, обладающие свойствами антител мыши и человека. Базиликсимаб (симулект*) - селективный иммунодепрессант, при приеме которого угнетается опосредованная ИЛ-2 активация лимфоцитов, синтез антител и иммунный ответ на антигены. Его применяют для профилактики острого отторжения органа у больных, перенесших трансплантацию почки. Препарат применяют в рамках иммуносупрессивной терапии вместе с циклоспорином и ГК.

Препараты

Список А

Азатиоприн (*Azathioprinum*).

Синоним: Имуран[®].

Форма выпуска: таблетки 0,05 г.

Список Б

Циклоспорин (*Cyclosporinum*). Синоним: Сандиммун*.

Форма выпуска: раствор во флаконах 50 мл, капсулы 0,025, 0,05, 0,1 г.

22.3. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аллергия (от греч. *allos* - иной, *ergon* - действие) - извращенная гиперчувствительность организма к какому-нибудь веществу, чаще всего обладающему антигенными свойствами.

Термин «аллергия» (дословно «измененная реактивность») ввел в 1906 г. австрийский педиатр К.

Пирке. В основе аллергии лежит иммунная реакция организма, сопровождающаяся повреждением собственных тканей. Заболеваемость различными формами аллергии постоянно увеличивается. Вещества, способные вызвать состояние аллергии, называют аллергенами. Аллергенами являются в первую очередь чужеродные белки, но могут быть и вещества небелковой природы, в том числе низкомолекулярные соединения, например бром или йод. Аллергены могут поступать в организм из внешней среды (экзоаллергены) или вырабатываться в организме из белков (эндоаллергены или аутоаллергены). К экзоаллергенам относят растительные вещества (пыльца, плоды, листья, корни); вещества животного происхождения (волосы, перхоть, шерсть, пух); бытовые аллергены (домашняя пыль, моющие средства и др.); пищевые продукты (молоко, мясо, шоколад); лекарства (антибактериальные препараты, сульфаниламиды); промышленные аллергены (разные химические соединения) и бактериальные.

Различают четыре типа аллергических реакций гиперчувствительности.

Гиперчувствительность немедленного типа проявляется через 20-30 мин.

- I тип - анафилактическая реакция, связанная с выработкой специфических антител, в результате могут развиваться анафилактический шок, поллиноз, сенная лихорадка, отек Квинке.
- II тип - цитотоксическая реакция, обусловленная выработкой цитотоксических антител (например, развивается гемолитическая болезнь).
- III тип - иммунореактивная реакция, сопровождается отложением и чрезмерной циркуляцией иммунных комплексов (сывороточная болезнь).

Гиперчувствительность замедленного типа возникает через 6-8 ч.

- IV тип - лимфоидно-макрофагальная реакция, опосредованная клеточным звеном иммунитета; приводит к отторжению пересаженных органов и тканей, к аутоиммунным заболеваниям (контактный дерматит, системная красная волчанка, ревматизм и др.).

В развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа выделяют три последовательные стадии: иммунных реакций, пато-химических нарушений и патофизиологических нарушений. Для стадии иммунных реакций характерно накопление в организме специфических для данного аллергена антител. Стадия патохимических нарушений развивается при взаимодействии аллергена с антителом на поверхности тучных клеток, лейкоцитов или других иммунокомпетентных клеток. В кровь поступает большое количество биологически активных веществ: гистамин, кинины, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, ацетилхолин, простагландины и др. Стадия патофизиологических изменений осуществляется в результате действия биологически активных веществ на клетки органов и тканей. Гистамин вызывает спазм бронхов и кишечника, повышая проницаемость стенок сосудов, обуславливает возникновение отеков и приводит к возникновению зуда и крапивницы. Медленно реагирующая субстанция анафилаксии вызывает стойкий бронхоспазм. Выделившиеся кинины (брадикинин, лимфокинин) генерируют болевой синдром, повышают сосудистую проницаемость, расширяют артериолы и сужают вены. Ацетилхолин приводит к понижению артериального давления и брадикардии. Общими признаками аллергических заболеваний являются отек слизистых оболочек и подкожной жировой клетчатки, спазм гладкой мускулатуры внутренних органов (бронхов, кишечника и др.), покраснение и сыпь на коже. В тяжелых случаях развивается анафилактический шок. Анафилактический шок - тяжелая аллергическая реакция немедленного типа в ответ на парентеральное введение лекарственных средств (пенициллина, витамина В₁* и др.), сывороток, белковых препаратов или на укусы насекомых. У больных резко падает артериальное давление, они теряют сознание, развивается острая сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность (спазм бронхов, отек легкого, гортани), непроизвольное мочеиспускание,

высока вероятность летального исхода. При развитии анафилактического шока больным оказывают экстренные меры медицинской помощи (интенсивная терапия и реанимация): для повышения АД и снятия спазма бронхов вводят эпинефрин; при угнетении высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИФН- γ) и медиаторов воспаления, продукции специфических антител, снижении отека, нормализации микроциркуляции, повышении АД - внутривенное введение глюкокортикоидов: гид-рокортизина гемисукцинат*, преднизолона гемисукцинат*, декса-метазона в виде натриевой соли; вводят эуфиллин* для купирования бронхоспазма; блокирования H₁-гистаминовых рецепторов и прекращения действия гистамина достигают при парентеральном введении антигистаминовых средств: прометазина (дипразина*, пипольфена*), хлоропирамина (супрастина*); при проявлении признаков сердечной недостаточности вводят коргликон*.

Выделяют специфические и неспецифические методы лечения аллергических болезней. Первые направлены на причину болезни, заключаются в прекращении контакта со специфическими аллергенами. По возможности понижают повышенную чувствительность организма с помощью специфической гипосенсибилизирующей терапии (гипосенсибилизация - понижение чувствительности) путем создания специфического антиаллергического иммунитета. Больному вводят малые дозы аллергена (лекарственные средства, вызывающие аллергические реакции), к которому постепенно развивается устойчивость.

Неспецифическое лечение включает применение лекарственных средств, действующих на все три стадии развития аллергических реакций (рис. 22.1). В течение I и II стадий аллергических реакций могут быть применены препараты глюкокортикоидов. Они угнетают развитие стадии иммунных реакций, так как тормозят выработку в лимфоцитах антител. ГК стабилизируют оболочки клеток, на которых происходит взаимодействие аллергенов с антителами, и тем самым предупреждают их повреждение и освобождение в кровь ненормально больших количеств биологически активных веществ. ГК используют при тяжелом течении аллергических реакций, для борьбы с отеками слизистых оболочек и дыхательных путей. Однако ГК при длительном применении дают ряд тяжелых

осложнений, поэтому их следует назначать только при неэффективности лечения другими препаратами или по жизненным показаниям. Антиаллергическими называют средства, применяемые для профилактики возникновения аллергических реакций и лечения аллергических заболеваний.

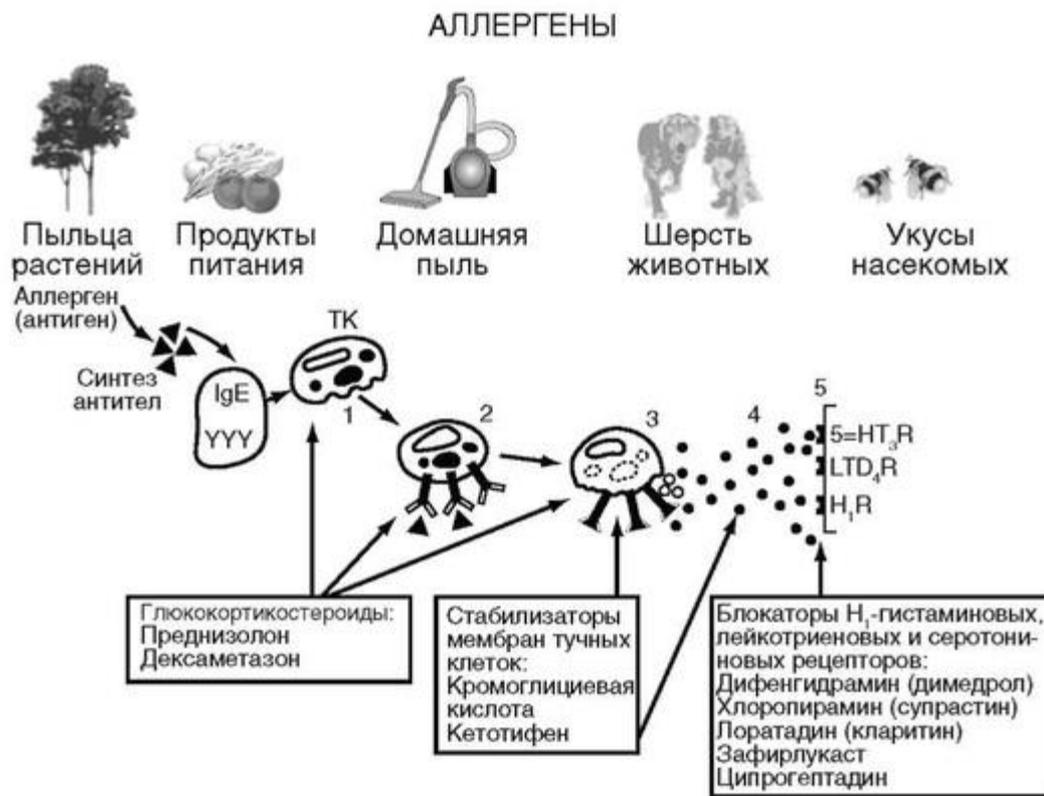


Рис. 22.1. Локализация действия противоаллергических лекарственных средств, понижающих кислотность и секрецию желудочного сока: ТК - тучная клетка; 1 - присоединение к ТК антител - иммуноглобулинов E (IgE); 2 - связывание с аллергеном - сенсibilизированная ТК; 3 - дегрануляция ТК; 4 - выход биогенных аминов (гистамин, брадикинин, лейкотриены и др.) из ТК; 5 - рецепторы клеток исполнительных органов

Классификация антиаллергических средств:

- Препараты гистамина.
- Стабилизаторы мембран тучных клеток.
- Антигистаминные средства, блокирующие H₁-гистаминовые рецепторы.
- Блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

22.3.1. Препараты гистамина

Выработки антител к гистамину и инактивацию свободного гистамина достигают введением препаратов гистамина. К ним относят гистаглобулин*, представляющий смесь малых доз гистамина гидрохлорида (0,00015 мг) и 12 мг γ -глобулина (иммуноглобулина) из крови человека. Препарат вводят под кожу или внутримышечно, на месте инъекции возможна гиперемия. Курс 6-9 инъекций. К побочным эффектам следует отнести затруднение дыхания, бронхоспазм, прилив крови к голове, повышение секреции желудочных желез.

22.3.2. Стабилизаторы мембран тучных клеток

ЛС, препятствующие дегрануляции тучных клеток, стабилизируют мембраны тучных клеток и базофилов, тормозят высвобождение гистамина и других биогенных веществ (брадикинина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии, лимфокинов, простагландинов), которые участвуют в развитии аллергических реакций. ЛС применяют для профилактики бронхиальной астмы, бронхоспазма и сезонных аллергических реакций. Таким действием обладают кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен, лодоксамид. Механизм действия препаратов

связан со стабилизацией мембран клеток. Изменяя гидратационные свойства клеток, препараты тормозят вход ионов кальция во внутриклеточное пространство, что, в свою очередь, снижает сокращение миофибрилл и блокирует процесс освобождения из гранул медиаторов, вызывающих основные симптомы аллергии.

Кромоглициевая кислота (интал*, лекролин*, кромоглин* и др.) блокирует процесс освобождения из тучных клеток лейкотриенов, гистамина, брадикинина и других биологически активных веществ, вызывающих спазм мышц бронхов и увеличение проницаемости стенок капилляров, приводящее к отеку окружающих тканей. Кромоглициевая кислота стабилизирует мембраны сенсibilизированных тучных клеток, ингибирует хемотаксис (направленное движение к объекту фагоцитоза) эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и блокирует специфические рецепторы для медиаторов воспаления. Препарат эффективен при лечении больных аллергической бронхиальной астмой и оказывает профилактическое действие при применении до приступа астмы. Для купирования острых приступов астмы препарат не используют.

Назначают препарат в виде порошка в капсулах по 0,02 г для ингаляции. Действие препарата развивается медленно. Максимальный эффект наступает обычно через 3-4 нед. Во время приема препарата иногда возникают кашель или кратковременный бронхоспазм. Комбинированный препарат Дитек^с содержит в одной ингаляционной дозе 1 мг кромоглицата натрия* и 0,05 мг фенотерола, проявляет бронхолитическое, протективное и противовоспалительное действие. Присутствие двух препаратов позволяет блокировать не только раннюю фазу, но и оказывать влияние на позднее проявление бронхоспазма.

По антигистаминному действию и применению к кромоглициевой кислоте близок недокромил натрия (тайлед минт*). Препарат снижает выход катионного белка и в меньшей степени мобилизует внутриклеточные ионы кальция. Недокромил выпускают в виде аэрозоля в баллончиках, содержащих 56 или 112 разовых доз препарата, в каждой дозе по 2 мг. Препарат улучшает ночную симптоматику у больных с бронхоспастическими реакциями и уменьшает потребность в бронходилататорах. Его не применяют для купирования острого приступа бронхоспазма.

Препарат *кетотифен* (задитен*) отличается от них тем, что обладает слабым седативным и антиаллергическим действием, неконкурентно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Он проходит ГЭБ и угнетает ЦНС. Препарат стабилизирует тучные клетки и базофилы, ингибирует фосфодиэстеразу, повышает уровень цАМФ в клетках, подавляет сенсibilизацию эозинофилов и предотвращает развитие симптомов гиперреактивности дыхательных путей. Препарат проникает в грудное молоко. Выраженный терапевтический эффект развивается через 6-8 нед.

В 2005 г. на российском рынке появился новый эффективный препарат олопатадин (опатанол*), обладающий двойным действием: он проявляет антигистаминную активность, блокируя H₁-гистаминовые рецепторы, и стабилизирует тучные клетки, ингибируя высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления. Препарат выпускают в глазных каплях и применяют при аллергических конъюнктивитах.

22.3.3. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

При бронхиальной астме и заболеваниях, сопровождающихся аллергическими реакциями, применяют блокаторы рецепторов к лейкотриенам: зафирлукаст (аколат*) и монтелукаст (сингуляр*). ЛС селективно конкурентно блокируют лейкотриеновые рецепторы и предупреждают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, бронхиол, сосудов под влиянием лейкотриенов (C₄, D₄, E₄), препятствуют действию медиаторов воспаления, снижают секрецию слизи. Улучшается мукоцилиарный транспорт, снижается проницаемость сосудов и уменьшаются

отеки. Препараты ингибируют хемотаксис эозинофилов к легким и уменьшают продукцию супероксидов альвеолярными макрофагами. На фоне их применения значительно улучшаются физиологические функции легких.

Для снятия спастических приступов при аллергической астме или аллергии используют препараты, снимающие спазм гладких мышц бронхов, - М-холиноблокаторы, β_2 -адреномиметики, спазмолитики миотропного типа действия (дротаверин, бендазол), ксантины (аминофилин, теofilлин), средства, уменьшающие проницаемость стенки сосудов и повышающие артериальное давление. В тяжелых случаях аллергических реакций применяют глюкокортикоиды.

Препараты

Список Б

Кромоглициевая кислота (*Kromoglicic acid*).

Синоним: Кромоглин*, Кромогексал*, Интал*.

Форма выпуска: 2% глазные капли во флаконах-капельницах 10 мл, аэрозоль 15 мл; раствор для ингаляций 10 мг/мл на 2 мл; капсулы 0,02 г для ингаляций, аэрозоль 5 мг/доза, 112 доз.

Кетотифен (*Ketotifen*).

Синоним: Задитен*.

Форма выпуска: таблетки по 1 мг; сироп 100 мл (мерная ложка 5 мл).

22.3.4. Антигистаминные средства

Антигистаминные средства снимают эффекты, обусловленные действием гистамина: заложенность носа, чиханье, зуд, ринорею, снижение артериального давления, спазмы гладких мышц (кишечник, бронхи, мочеточник), повышенную проницаемость капилляров, отеки слизистых оболочек. Механизм действия антигистаминных средств основан на блокаде H_1 -гистаминовых рецепторов, локализованных в бронхах, кишечнике, кровеносных сосудах,

нейронах ЦНС. В результате клетки тканей и органов становятся нечувствительными к гистамину. Первые ЛС были синтезированы в 1937 г. прошлого века, в 1946 г. - дифенгидрамин. ЛС оказывают конкурентное действие на гистаминовые рецепторы, их эффект обратим и зависит от концентрации свободного (фармакологически активного) препарата в плазме крови. В 1977 г. были синтезированы неконкурентные селективные антагонисты, имеющие высокое сродство с H_1 -гистаминовыми рецепторами.

Антигистаминными называют средства, применяемые для предупреждения возникновения нежелательных эффектов при развитии различных аллергических реакций и для устранения нежелательных гистаминных эффектов.

Антигистаминные средства применяют при обширных травмах кожи и мягких тканей, ожогах, обморожениях; для комплексного лечения неотложных состояний аллергического характера во время приступа бронхиальной астмы, при развитии анафилактического шока, отека Квинке, острого отека легкого. В качестве основных средств премедикации перед наркозом и операцией используют дифенгидрамин или прометазин; в послеоперационном периоде при болевом синдроме для потенцирования действия анальгетиков используют в основном препараты 1-го поколения. Противорвотное действие прометазина или дифенгидрамина используют при морской и воздушной болезни, реже при рвоте беременных. Антигистаминные средства

классифицируют по поколениям, с учетом продолжительности их действия и выраженности фармакологического эффекта.

22.3.4.1. Антигистаминные средства I поколения

Они отличаются от препаратов других поколений тем, что, помимо антигистаминной активности, обладают угнетающим влиянием на ЦНС с проявлением седативного и снотворного эффекта. Препараты обладают раздражающим и местноанестезирующим действием. Некоторые представители группы усиливают действие анальгетиков, местных анестетиков и обладают противорвотным действием. При приеме внутрь препараты быстро всасываются, поэтому обладают коротким латентным периодом, что используют при быстро развивающихся аллергических реакциях. Длительное применение препаратов несколько снижает их фармакологический эффект, развивается привыкание (толерантность). Антигистаминные ЛС I поколения, короткого действия (4-6 ч): дифенгидрамин, прометазин, хлоропирамин. Дифенгидрамин (димедрол*) - производное этаноламина, помимо антигистаминного действия, оказывает ганглиоблокирующее, а также умеренное снотворное, спазмолитическое и противорвотное действия. Он обладает местноанестезирующей активностью, поэтому при приеме препарата внутрь наблюдают некоторое онемение языка. Дифенгидрамин назначают при аллергических явлениях, обусловленных приемом лекарственных средств, при аллергических заболеваниях (крапивница, сенная лихорадка, сывороточная болезнь, вазомоторный ринит, зудящий дерматоз). Препарат применяют при морской и воздушной болезни, так как он оказывает противорвотное действие, блокируя H_1 -гистаминовые рецепторы в области мозжечка, нарушая тем самым проведение импульсов с вестибулярного аппарата к центру рвоты. При бронхиальной астме дифенгидрамин малоэффективен, но все же его назначают в комбинации со спазмолитическими средствами. Местно оказывает раздражающее действие, поэтому его не вводят под кожу, а принимают, главным образом, внутрь. Из-за снотворного эффекта его не рекомендуют назначать водителям транспорта.

Прометазин (дипразин*, пипольфен*) относят к производным фенотиазина, и по фармакологическим свойствам он в некоторой степени сходен с аминазином*. По силе антигистаминного действия прометазин превосходит дифенгидрамин. Подобно аминазину*, но в меньшей степени, прометазин оказывает седативное, холиноблокирующее и адреноблокирующее действие. Он усиливает также действие средств для наркоза, снотворных, анальгетиков и местноанестезирующих средств. Показания к применению и побочные явления те же, что и у дифенгидрамина, иногда наблюдают сильное снижение артериального давления. Препарат обладает местным раздражающим действием и может вызывать дерматиты и воспаление слизистых оболочек, поэтому при работе с препаратом рекомендуют соблюдать меры предосторожности.

Хлоропирамин (супрастин*) - производное этилендиамина короткого действия. Применяют таблетки внутрь во время еды по 25 мг 2-3 раза в день. В тяжелых и острых случаях аллергических проявлений вводят внутримышечно или внутривенно по 1-2 мл 2% раствора.

К антигистаминным ЛС I поколения средней продолжительности действия (6-12 ч) относят клемастин и квифенадин^р. Клемастин (тавегил*) по строению и действию близок к дифенгидрамину, но превосходит его по активности и продолжительности действия до 12 ч. Меньше угнетает ЦНС. В лаборатории М.Д. Машковского был синтезирован отечественный препарат хифенадин (фенкарол*), продолжительность действия которого 6-8 ч, по фармакологическому действию несколько отличается от других препаратов. Он не только блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, но и активирует непосредственно в тканях фермент, разрушающий гистаминдиаминоксидазу (гистаминазу). Препарат обладает низкой

липофильностью, что не дает возможности проникать через гематоэнцефалический барьер в ЦНС и связываться с другими рецепторами, не кумулирует в организме и не вызывает кардиотоксического действия и привыкания. *Хифенадин* - производное хинуклидина, в отличие от дифенгидра-мина и прометазина, не оказывает выраженного угнетающего действия на ЦНС, обладает слабой антихолинергической активностью и не вызывает адреноблокирующего действия. Препарат обладает антисеротониновой активностью, оказывает выраженный противозудный эффект, применяют его для лечения аллергических заболеваний кожи, сенной лихорадки и др. Избирательность действия и малая токсичность определяют хорошую переносимость препарата. Применяют его после еды внутрь по 10, 25 или 50 мг 3-4 раза в день. Длительность курса лечения зависит от характера и тяжести заболевания, составляет в среднем 10-20 сут. Хифенадин не рекомендуют назначать беременным до 3 мес.

К антигистаминным ЛС I поколения длительного действия (36 ч) относят производное тетрагидрокарболинов - мебгидролин (диазолин*). В отличие от препаратов короткого действия, мебгидролин практически не оказывает угнетающего влияния на ЦНС, не обладает снотворным и седативным действием, хорошо переносится пациентами. Мебгидролин отличается малой токсичностью, практически не оказывает побочных эффектов. При приеме внутрь препарат быстро всасывается. Местно при нарушении целостности драже мебгидролин может оказывать раздражающее действие, поэтому его рекомендуют проглатывать целиком, не раскусывая.

22.3.4.2. Антигистаминные средства II поколения

Классификация антигистаминных ЛС на II и III поколение условна, так как по фармакологическим характеристикам они мало чем отличаются. Чаще их подразделяют на препараты I поколения, обладающие высокой липофильностью, проникающие в ЦНС и, следовательно, оказывающие центральные побочные эффекты, и на препараты нового поколения (неседативные антигистаминные), не проникающие через ГЭБ.

Антигистаминные средства II поколения: лоратадин, цети-ризин, азеластин, акривастин, мехитазин, диметинден, эбастин. Они обладают высокой степенью аффинности к H₁-гистаминовым рецепторам, продолжительного действия - 24 ч. Препараты в терапевтических дозах не оказывают влияния на ЦНС, но легко проникают в грудное молоко, поэтому их не рекомендуют применять при кормлении грудью. При развившейся аллергической реакции они малоэффективны, так как имеют длительный латентный период от 1 до 3 ч и через 15-20 мин после приема не смогут оказать выраженный фармакологический эффект, который наступает только спустя 2-4 ч.

Лоратадин (кларитин*, эролин*) оказывает противоаллергическое действие, предупреждая развитие и облегчая течение аллергических реакций. Селективно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, предотвращая действие гистамина на органы и ткани. Антигистаминный эффект развивается через 3 ч, максимальный эффект через 8-12 ч. Препарат оказывает противозудное и анти-экссудативное действие, уменьшает проницаемость капилляров, уменьшает эритему, тормозит экссудацию. Прием пищи не оказывает значительного влияния на фармакокинетику, но замедляет на 1 час время достижения терапевтической концентрации в крови, поэтому препарат рекомендуют принимать до еды, нельзя применять детям до 2 лет.

Активным метаболитом гидроксизина является препарат II поколения цетиризин (зиртек*, аллертек*), являющийся конкурентным антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов, влияет на раннюю стадию проявления действия гистамина и блокирует выход медиаторов воспаления на поздней фазе проявления аллергической реакции, стабилизирует мембраны тучных клеток.

Выраженный фармакологический эффект при сезонных и круглогодичных аллергических заболеваниях оказывают и другие препараты: Азеластин (аллергодил*), Акривастин (семпрекс*), Диметинден (фенистил*). Эбастин (кестин*) - препарат длительного действия (48 ч), а после 5-дневного приема активность сохраняется 72 ч за счет образования активного метаболита карэбасти-на. После приема внутрь быстро всасывается, действие развивается через 1 ч. Жирная пища ускоряет абсорбцию, и концентрация в крови увеличивается на 50%. Мехитазин (прималан), производное фенотиазина, блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Препарат обладает противоаллергическим, противозудным и противоотечным действием. Антихолинергический эффект выражен слабо. Он препятствует высвобождению из тучных клеток биологически активных веществ, являющихся медиаторами аллергии и воспаления. Не оказывает выраженного влияния на ЦНС.

Обнаружено, что многие препараты II поколения при поступлении в организм метаболизируются с образованием фармакологически активных метаболитов. У больных с нарушением функции печени изменяется биотрансформация препаратов с образованием токсичных соединений, которые оказывают нежелательные побочные эффекты. Так было выявлено кардиотоксическое действие препаратов астемизола[®] (гисманал[®], стемиз[®]) и терфенадина[®] (гис-тадин[®], трексил[®]), которые в дальнейшем были изъяты с фармацевтического рынка; астемизол[®] - в 11 странах (включая и Россию), терфенадин[®] - в 8 странах.

22.3.4.3. Антигистаминные средства III поколения

Антигистаминные препараты III поколения (табл. 22.1) были созданы на основе активных метаболитов препаратов II поколения для устранения кардиотоксического действия и усиления фармакологических эффектов. Активным метаболитом терфе-надина[®] является фексофенадин (аллерфекс*, телфаст*, фекса-дин*). Дезлоратадин (эриус*) был создан на основе активного метаболита лоратадина, а левоцетиризин (ксизал*) - на основе активного метаболита цетиризина (см. табл. 22.1). После приема внутрь их действие развивается спустя 1 ч, максимальная концентрация в крови достигается через 3-7 ч после приема. Они обладают продолжительным фармакологическим эффектом (24 ч). Антигистаминный эффект препаратов III поколения связан высоким сродством с H₁-гистаминовыми рецепторами, аффинитет в 2 раза выше, чем у предшественников. Антиаллергический эффект препаратов значительно выше антигистаминного, так как они стабилизируют тучные клетки и другие клетки, вовлекаемые в аллергический ответ, угнетают секрецию и выход медиаторов аллергии. Препараты III поколения высокоизбирательные и не влияют на другие рецепторы (адрено- и холино-), не проникают через ГЭБ и не оказывают воздействия на ЦНС. Секретируются препараты в грудное молоко. Они эффективно устраняют заложенность носа, слезотечение, чиханье, бронхоспазм.

Таблица 22.1. Создание антигистаминных препаратов III поколения

Препарат I поколения (предшественник)	Препарат II поколения (предшественник)	Активный метаболит	Препарат III поколения	Дата регистрации
Гидроксизин (атаракс*)	Цетиризин (зиртек*, цетрин*)	Левоцети-ризин	Ксизал*	1980 г.
-	Терфенадин [®] (трексил [®])	Фексо-фенадин	Телфаст*, аллерфекс*	1981/ 1985 г.
-	Астемизол [®] (гисманал [®])	Норасте-мизол [®]	Сепракор	1988 г.
-	Лоратадин (klarитин*)	Дезло-ратадин	Эриус*	1990 г.
Левакабастин [®] (гистимет [®])	Эбастин (кестин*)	Карэ- бастин [®]	-	1990 г.

При длительном приеме (месяц) отмечено развитие толерантности. Отсутствие выраженного седативного и других центральных побочных эффектов улучшает качественное состояние пациентов, принимавших антигистаминные препараты нового поколения. Однако при работе,

требующей повышенной концентрации внимания, необходимо проверить индивидуальную реакцию организма на их прием. Основными побочными эффектами антигистаминных препаратов являются сонливость, ухудшение внимания, слабость, вялость, заторможенность, нарушение координации, снижение работоспособности, нарушение зрения, сухость во рту, тахикардия, нарушение дыхания, головокружение, судороги, изменение аппетита, диспепсические нарушения и др.

Для предупреждения и лечения стадии патофизиологических нарушений применяют антигистаминные и антисеротониновые средства. Ципрогептадин (перитол*), фенспирид (эреспал*) обладают антигистаминной, антисеротониновой, антибрадикинино-вой, холинолитической активностью. Они наиболее эффективны при зудящих дерматозах, экземах, нейродермитах и при аллергических реакциях, обусловленных укусами насекомых. Они уменьшают проницаемость капилляров и выраженность местных экссудативных проявлений; обладают седативным эффектом, вызывают сонливость, повышенную утомляемость, поэтому их не следует назначать лицам, чья работа требует повышенной внимательности. Препараты предупреждают развитие аллергических

реакций немедленного типа, а также возможное их усиление, спровоцированное выбросом новых порций гистамина.

Препараты

Список Б

Дифенгидрамин (*Diphenhydramine*). Синоним: Димедрол*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,1 г; суточная - 0,25 г; внутримышечно: разовая - 0,05 г; суточная - 0,15 г.

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,03 и 0,05 г; 1% раствор в ампулах по 1 мл.

Прометазин (*Promethazine*).

Синоним: Дипразин*, Пипольфен*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,075 г, суточная - 0,5 г; внутримышечно: разовая - 0,05 г, суточная - 0,25 г.

Форма выпуска: порошок; таблетки, драже по 0,025, 0,05 г; 2,5% раствор в ампулах по 1 и 2 мл.

Клемастин (*Clemastine*).

Синоним: Тавегил*.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г.

Хлоропирамин (*Chloropyramine*).

Синоним: Супрастин*.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г; 2% раствор в ампулах по 1 мл.

Меггидролин (*Mebhydrolinum*). Синоним: Диазолин*.

Форма выпуска: порошок; таблетки, драже по 0,05 и 0,1 г. Хифенадин (*Quifenadine*). Синоним: Фенкарол*.

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,01, 0,025 и 0,05 г.

Безрецептурный отпуск

Лоратадин (*Loratadine*). Синоним: Кларитин[♦].

Форма выпуска: таблетки 0,01 г; сироп по 60 и 120 мл (0,001 г в 1 мл).

Цетиризин (*Cetirizine*). Синоним: Зиртек[♦].

Форма выпуска: таблетки 0,01; 0,02 г в каплях, во флаконе по 10 м л.

22.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЦИТОКИНОВ

Название цитокины происходит от греческих слов *kytos* - клетка, *kineo* - двигать, дословно - движущая клетка. Отсюда основное предназначение небольших белковых молекул - переносить информацию от клетки к клетке. Цитокины являются молекулами своеобразного межклеточного языка в нашем организме. Именно с их помощью иммунная система получает информацию об опасности, вторжении микроорганизмов или паразитов, развитии воспалительных процессов и т.п. С помощью цитокинов иммунная система включает защитные механизмы иммунного ответа.

Характерной особенностью цитокинов является их плеiotроп-ность и многофункциональность. Плеiotропность проявляется в одинаковых функциях многих молекул цитокинов, т.е. разным цитокинам присуще перекрестное действие. Многофункциональность связывают с широким спектром действия на различные клетки и ткани. С помощью специально устроенных на поверхности клеток рецепторов они распознают и воспринимают различные сигналы. Особенность цитокиновых рецепторов заключена в том, что один и тот же рецепторный комплекс (сигнальный трансдук-тор) является общим для многих цитокинов. Как только цитокин связывается с рецептором, с поверхности к ядру клетки передается соответствующий сигнал, активирующий определенные гены. Гены цитокинов экспрессируются, считывается информация и запускается последовательно синтез белков, секреция различных защитных молекул, и возникают каскадные реакции иммунного ответа. В зависимости от сигнала в окружающую среду могут секретироваться гистамин, лизоцим, С-реактивный белок пропер-дин, комплемент, интерфероны, интерлейкины и др. Цитокины обеспечивают четкий иммунный ответ, следят за слаженностью и эффективностью защитных функций организма, а в конце иммунного ответа его приостанавливают.

Цитокины - группа пептидных модуляторов активности лейкоцитов, продуцируемых клетками иммунной системы и играющих роль паракринных медиаторов иммунного ответа при физиологических и патологических процессах.

Уже описаны и выделены более 50 цитокинов. В настоящее время воспроизведены с помощью генной инженерии в виде рекомбинантных препаратов более 200 лекарственных средств на основе цитокинов. Существует терапевтическая классификация

цитокинов и биохимическая, которую используют наиболее часто. В терапевтической классификации в зависимости от применения различают противоопухолевые, опухолевые, противовоспалительные, воспалительные цитокины и т.п. В биохимической классификации в зависимости от продуцентов все цитокины подразделяют на группы (классы): интерфероны, интерлейкины, КСФ, ФНО и др.

22.4.1. Интерфероны

Интерфероны - семейство видоспецифических белков, продуцируемых отдельными формами лейкоцитов: сегментоядерными нейтрофилами и моноцитами. У человека выделены десятки видов таких белков, различаемых по типовым признакам на α -, β - и γ -интерфероны. Найдены новые группы ИФН - ω (омега), κ (каппа), λ (лямбда); они уже выделены, в настоящее время их активность изучают. Такие белки способны подавлять пролиферацию клеток, синтез ДНК и

белка, интерферировать и мешать репродукции вирусов, угнетать размножение бактерий, хламидий, риккетсий и простейших в клетках макроорганизма. Интерфероны усиливают фагоцитарную активность макрофагов, цитотоксичность натуральных киллеров и Т-лимфоцитов. В качестве лекарственных средств они нашли применение как иммуностимулирующие, противоопухолевые, противовирусные, для лечения гриппа, гепатита В, С, D и других заболеваний. Как противоопухолевые средства применяют интерферон- α , интерферон- α -2a, интерферон- α -2b, интерферон- α -n1, интерферон- β , которые нашли широкое применение при волосатоклеточном лейкозе, раке почки с метастазами и ряде других онкозаболеваний. При ВИЧ-инфекции препараты рекомбинантного интерферона нормализуют иммунологические параметры, снижают остроту течения заболевания.

Препараты, полученные на основе интерферонов, различают в зависимости от технологии их получения на природные и рекомбинантные. Природные интерфероны получают из донорской человеческой крови. С этой целью используют культуру клеток лейкоцитов под воздействием вируса-индуктора, в основном лимфобластоидные клетки, но могут использоваться и другие. К природным интерферонам относят интерферон- α , - α -n1, интерферон- β , интерферон- γ . Рекомбинантные интерфероны получают генно-инженерным методом: культивируют бактериальные штаммы, содержащие в генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена интерферона человека. Рекомбинантным методом получают большинство препаратов на основе цитокинов: интерферон- α -2a, интерферон- α -2b, интерферон- β -1b и др. Согласно рекомендациям ВОЗ препараты интерферона одного типа (например, типа α) являются синонимами.

На основе интерферона α получают препараты человеческий лейкоцитарный интерферон (интерлок*, локферон*, лейкинферон*).

На основе интерферона α -2 - интерферон α -2 человеческий рекомбинантный*, грипферон*, кипферон*.

На основе интерферона- α -2a - реаферон-ЕС*, роферон-А*, пегасис*, реаферон-ЕС-липид*, интераль*, инфагель*.

На основе интерферона- α -2b - реальдирон*, реальдирон-ЕС*, виферон*, виферон-мазь*, интрон А*, ПегИнтрон*.

На основе интерферона- α -n1 - вэллферон[®].

На основе интерферона- β - Бетасерон[®].

На основе интерферона- β -1a - ребиф*, ребиф 22[®], авонекс*.

На основе интерферона- β -1b получают бетаферон*.

На основе интерферона- γ - иммуноферон[®], гаммаферон[®], ингарон*.

Препараты интерферона вызывают сходные характерные побочные эффекты. Частота их возникновения и интенсивность зависят от способа введения. Наибольшая вероятность и частота возникновения, а также тяжесть симптомов неблагоприятного воздействия связаны с внутривенным введением препаратов в больших дозах. При применении препаратов на основе интерферонов наиболее часто из побочных эффектов возникают гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, повышение температуры тела на 1-1,5 °С), иногда могут возникнуть сыпь, зуд, алопеция, временная импотенция, носовое кровотечение. Противопоказания для применения интерферонов: аллергические реакции на введение препаратов, беременность. При

парентеральном введении данных препаратов необходим постоянный контроль за кроветворением, активностью печеночных ферментов и балансом электролитов.

22.4.2. Интерлейкины

Интерлейкины - цитокины, секретируемые клетками гемопозитического происхождения. В настоящее время выделено 25 ИЛ,

которые обозначают в зависимости от последовательности их выделения (ИЛ-1... ИЛ-10... ИЛ-25). Интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулирует эндогенный пироген и рост клеток костного мозга, является медиатором воспаления. Многие ИЛ активируют воспалительный процесс, в первую очередь экспрессированными макрофагами выделяется ИЛ-1. ИЛ-1 воспринимается рецепторами на поверхности многих клеток, в результате, усиливается синтез антител, запускается каскад продукции ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и т.д., повышается температура тела. Именно поэтому ИЛ-1 считают противоопухолевым и гипертермическим цитокином. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) стимулирует пролиферацию Т-клеток и их активацию в «киллерные клетки». Интерлейкин-3 (ИЛ-3) стимулирует ранние предшественники в костном мозге; «мульти CSF» Интерлейкин-4 (ИЛ-4) стимулирует пролиферацию антигенактивированных В- и Т-клеток. Интерлейкин-5 (ИЛ-5) стимулирует пролиферацию эозинофилов. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) стимулирует плазматические клетки и ранние предшественники костного мозга. Интерлейкин-7 (ИЛ-7) стимулирует пролиферацию и дифференциацию ранних клеточных предшественников. Интерлейкин-8 (ИЛ-8) - фактор хемотаксиса нейтрофилов. Интерлейкин-9 (ИЛ-9) - фактор роста тучных клеток. Интерлейкин-10 (ИЛ-10) вызывает подавление иммунного ответа. Интерлейкин-11 (ИЛ-11) вызывает пролиферацию мегакариоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов. В настоящее время с помощью генной инженерии и использования *E. coli* получены многие ИЛ, наиболее известными лекарственными средствами являются рекомбинантный препарат интерлейкин-2, пролейкин*, ронколейкин*, беталейкин*. Рекомбинантный человеческий ИЛ-11 выпускают под торговыми названиями Опрелвекин[®] и Ньюмега[®] (США), они прошли регистрацию и в России.

22.4.3. Гемопозитические колониестимулирующие ростовые факторы

Иммуностимуляторами являются, прежде всего, ГМ-КСФ, который стимулирует гранулоциты, нейтрофильные моноциты-макрофаги, пролиферацию и дифференциацию эозинофилов; Г-КСФ, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию гранулоцитов; ГМ-КСФ, стимулирующий пролиферацию моноцитов-макрофагов. Мультиколониестимулирующие факторы ИЛ-3, ИЛ-7 были описаны выше. В качестве ЛС используют эритропоэтин* (эпоэтин- α , - β), рекомбинантный человеческий эритропоэтин*, эпокрин*, глутоксим*, ленограстим (граноцит 34*), филграстим (нейпоген*), молграмостим (лейкомакс[®]), лейкоген* и др. Препараты являются иммуностимуляторами. Их мишенью служат различные дефицитные состояния гемопозитической системы. Применяют их для стимулирования эритропоэза и лейкопоэза при лечении анемий, связанных с поражением костного мозга; при лечении лейкопений, связанных с химиотерапией опухолей. Эритропоэтин* имеет различные формы: эпоэтин- α , эпоэтин- β , эпоэтин- ω . На основе эпоэтин- α выпускают препараты эпрекс*, эпокрин*, рэпоэтин-СП*. На основе эпоэтин- β выпускают препараты эритропоэтин человеческий рекомбинантный*, эритростим*, рекормон*.

Глутоксим* обладает иммуномодулирующим, гемопозитическим, гепатопротективным действием. При попадании в организм он воздействует на тиолдисульфидный обмен, окислительно-восстановительный метаболизм клетки, стимулирует эндогенную продукцию цитокинов и гемопозитических факторов. Препарат оказывает влияние на пролиферацию и дифференцировку нормальных клеток и индуцирует апоптоз трансформированных клеток. Стимулирует костно-мозговое кроветворение (эритро-, лимфо-, гранулоцитопоэз), активирует фагоцитоз.

Глутоксим* восстанавливает естественный противоопухолевый и противоинфекционный иммунитет. Он оказывает системный цитопротективный эффект. Применяют препарат для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами; затяжных и хронических гепатитов В и С и других заболеваний.

Лейкоген* - стимулятор лейкопоэза. Показания к применению: лейкопения, в том числе при рентгено-, радио- и химиотерапии злокачественных новообразований, агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии и др.

22.4.4. Фактор некроза опухолей и его антагонисты

Фактор некроза опухолей является одним из главных цитокинов, участвующих практически во всех стадиях воспалительного процесса. ФНО опосредует воспалительные реакции при эндотоксическом шоке, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, оказывает противопаразитарное (малярия, трипаносомоз) и противоопухолевое действие.

Антагонисты ФНО эффективны при лечении ряда хронических воспалительных заболеваний, в частности при ревматоидном артрите, псориазе и болезни Крона.

В настоящее время существует три метода лечения, основанные на влиянии на активность ФНО. Этанерцепт[®] содержит растворимые димеры рецепторов ФНО; инфликсимаб* - частично гуманизированные антитела мышей к ФНО- α человека; а адалимумаб - естественные антитела IgG1 человека к ФНО. Кроме того, на поздних стадиях клинических исследований находится препарат цертолизумаб пегол[®], содержащий пегилированные фрагменты антител к ФНО- α , у которых отсутствует Fc-фрагмент.

Ритуксимаб (Мабтера*) - химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD₂₀. Антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемо-поэтических клетках, про-В-клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Антиген экспрессируется В-клеточными неходжкинскими лимфомами. При приеме препарата отмечают инфузионный симптомокомплекс, заключающийся в появлении лихорадки с ознобом или дрожью, исчезающий после замедления или прерывания его введения.

22.4.5. Индукторы эндогенного интерферона

К интерферогенам относят Арбидол, Тилорон (Амиксин*), Циклоферон*, Полиоксидоний*, Неовир*, Полудан*, Инозин Пранобекс (Изопринозин*), Лизаты бактерий (Имудон*, ИРС-19*), Ликопид, когацил* и др. При частых рецидивирующих заболеваниях применяют препараты, способные вырабатывать эндогенные интерфероны, которые значительно быстрее препятствуют внедрению инфекционного агента и их размножению (максимальный эффект через 30-60 мин). Они обладают иммуностимулирующим действием, повышают защитные силы организма против вирусной атаки.

Тилорон (амиксин*) относят к низкомолекулярным синтетическим соединениям, он обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра вирусов, так как прочно связывается с ДНК- и РНК-рибонуклеопротеидами, подавляя процессы синтеза вирусных нуклеиновых кислот, ингибируя при этом процессы репликации вирусов. Тилорон обладает иммуномодулирующей и интерферогенной активностью, эффект после приема таблеток тилорона сохраняется в течение 24 ч.

Неовир* обладает противовирусным действием в отношении ДНК и РНК-геномных вирусов. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме

высоких титров эндогенных интерферонов, особенно α -интерферона. Он активирует стволовые клетки костного мозга, полиморфно-ядерные лейкоциты, Т-лимфоциты, макрофаги и естественные киллерные клетки, проявляет иммуномодулирующую активность. Пик активности интерферонов в крови и тканях наблюдают через 1-2 ч, сохраняется в течение 16-20 ч после введения неовира*. Применяют препарат для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний, в том числе при иммунодефицитных состояниях.

Арбидол* стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, повышает устойчивость организма к вирусной инфекции, способствует выработке клетками организма эндогенного интерферона. Его противовирусное действие сочетается с иммуностимулирующим и антиоксидантным. Препарат можно использовать при вторичных иммунодефицитных состояниях и для предупреждения осложнений.

ИРС-19* - комплексный препарат из лизатов бактерий. При его распылении образуется мелкодисперсный аэрозоль, который покрывает слизистую оболочку носа, приводя к быстрому развитию местного иммунного ответа. Препарат повышает естественный специфический иммунитет и усиливает факторы неспецифической защиты. Локально образуются антитела класса секреторных иммуноглобулинов (IgA), которые препятствуют фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой оболочке. При применении препарата усиливается фагоцитарная активность макрофагов, увеличивается содержание лизоцима и повышается продукция эндогенного интерферона. Применяют ИРС-19* для лечения вирусных инфекций, в том числе и гриппа, хронических бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и бронхов: ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит; отит. Его используют во время сезонной профилактики острых и обострения хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов.

Анаферон* - аффинно очищенная смесь гомеопатических разведений антител к γ -интерферону человека. Препарат стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Он повышает продукцию антител, активизирует функции Т-эффекторов, Т-хелперов, индуцирует образование эндогенных интерферонов, повышает выработку цитокинов, повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Препарат снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. Применяют анаферон* для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, вирусных инфекций верхних дыхательных путей (риниты, фарингиты, ларингиты, трахеобронхиты), других острых и хронических вирусных инфекций. Применяют его в комплексной терапии бактериальных инфекций, для профилактики и лечения осложнений вирусных инфекций.

Препараты

Список Б

Интерферон- α -2b (*Interferon α -2b*). Синоним: Реальдирон*.

Форма выпуска: ампулы, флаконы по 1, 3, 6, 9, 18 млн МЕ рекомбинантного человеческого ИФН-2. Интерферон β -1b (*Interferon β -1b*). Синоним: Бетаферон*.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок для инъекций, по 9 600 000 ЕД во флаконе. Альдеслейкин (*Aldesleukin*). Синоним: Пролейкин*.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок для инъекций, содержащий 0,0012 г во флаконе. Интерлейкин-2 (*Interleukin-2*). Синоним: Ронколейкин*.

Форма выпуска: лиофилизированный порошок для инъекций, содержащий 0,00025, 0,0005 и 0,001 г рекомбинантного человеческого ИЛ-2.

Молграмостим (*Molgramostim*). Синоним: Лейкомакс[®].

Форма выпуска: лиофилизированный порошок для инъекций, содержащий 0,00005, 0,00015, 0,0003, 0,0004, 0,0007, 0,0015 г во флаконах.

Безрецептурный отпуск

Интерферон α -2 (*Interferon- α*) Синоним: Гриппферон[®].

Форма выпуска: интраназальные капли, содержащие 10 000 МЕ.

Интерферон α -2 (*Interferon- α 2*) Синоним: Виферон[®].

Форма выпуска: мазь по 40 000 МЕ/1 г, суппозитории ректальные 150 000 и 500 000 МЕ.

Тилорон (*Tilorone*). Синоним: Амиксин[®], Лавомакс[®]. Форма выпуска: таблетки по 0,125 г.
Арбидол[®] (*Arbidol*).

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

РАЗДЕЛ VI

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ГЛАВА 23

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Гормон - высокоактивное вещество, секретируемое эндокринной железой и доставляемое к клеткам тканей организма через кровь, лимфу, спинно-мозговую и межклеточную жидкость.

Эндокринная система включает железы внутренней секреции (эндокринные железы), выделяющие гормоны (секреты) непосредственно в кровь (рис. 23.1). Каждая клетка железы внутренней секреции одной поверхностью контактирует с венозным синусом или капилляром, что способствует быстрому проникновению гормона в кровь. Гормоны оказывают действие в микроколичествах. Для сравнения: для нормальной жизнедеятельности необходимы в крови концентрации ионов натрия 10^{-1} моль/л, аминокислот 10^{-3} моль/л, а гормонов от 10^{-6} до 10^{-12} моль/л. Общее количество гормонов, выделяемое железой внутренней секреции в течение жизни организма, очень невелико. Так, передняя доля гипофиза человека вырабатывает за всю жизнь всего лишь 10 мг гормона роста. Гормоны действуют на процессы жизнедеятельности на внутриклеточном уровне.



Рис. 23.1. Нейрогуморальная (эндокринная) регуляция жизнедеятельности органов и систем организма человека: АКТГ - адренотропный гормон; ТТГ - тиреотропный гормон; СТГ - соматотропный гормон; МСГ - меланоцитстимулирующий гормон; АДГ - антидиуретический гормон (вазопрессин); ЛТГ - лактотропный гормон (пролактин); ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон - гонадотропные гормоны

Установлено, что действие гормонов обусловлено их связыванием и взаимодействием со специальными участками клетки рецепторами, чувствительными к ним (рис. 23.2). Гормоны белкового и пептидного строения связываются со специфическими мембранными рецепторами, повышается активность аденилат-циклазы и протеинкиназы, изменяется проницаемость мембран и внутриклеточные процессы, активируется или тормозится специфическая активность

ферментов. Молекулы стероидных гормонов липофильны, легко проникают в цитоплазму клетки, связываются

с внутриклеточными рецепторами, образуют комплекс «стероид-рецептор», который проникает в ядро и оказывает влияние на транскрипцию генетической информации и трансляцию биосинтеза полипептидных цепей белков. Существует пять уровней регуляции функций нейроэндокринной системы. Под влиянием клеток коры головного мозга возбуждаются клетки гипоталамуса, которые вырабатывают две группы гормонов: либерины (рели-зинг-факторы или высвободители) и статины (угнетают высвобождение). Либерины стимулируют высвобождение АКТГ, сома-тотропина, тиротропина и других тропных гормонов передней доли гипофиза, а статины угнетают их освобождение. Тропные гормоны передней доли гипофиза действуют на периферические эндокринные железы, которые вырабатывают свой специфический гормон, действующий на органы-мишени через рецепторы клеток.

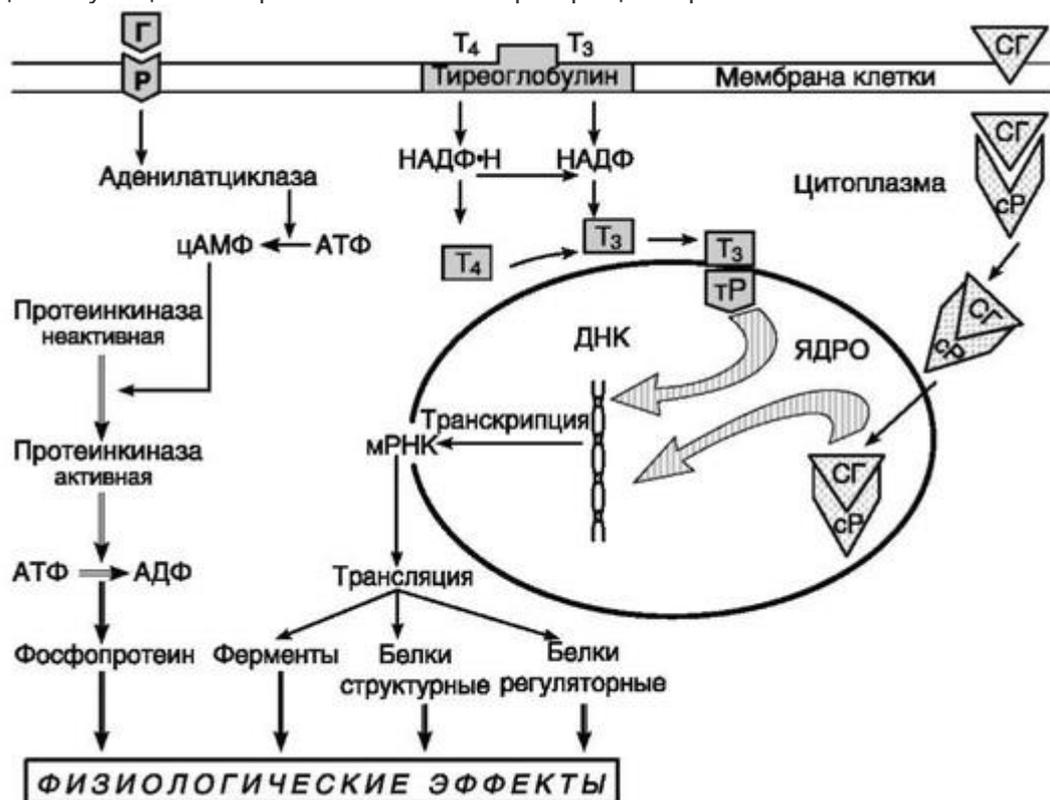


Рис. 23.2. Взаимодействие гормонов со специфическими рецепторами: Г - гормоны белковой структуры (АКТГ, ТТГ, инсулин, окситоцин и др.); Р - рецепторы для гормонов белковой структуры; Т₃-трийодтиронин, Т₄-тироксин - тиреоидные гормоны, производные йодтиронина; тР - тиреоидные рецепторы; СГ - стероидные гормоны (ГКС, МКС, половые); сР - стероидные рецепторы

Например, АКТГ воздействует на корковое вещество надпочечников, и вырабатываются глюкокортикоидные гормоны; тиреотропин действует на щитовидную железу, и выделяются тиреоидные гормоны и т.д.

Гормональными называют средства, которые действуют специфически идентично или подобно натуральным гормонам. ЛС получают, главным образом, из эндокринных желез животных (питуитрин[®], тиреоидин, инсулин и др.), синтетическим путем (преднизолон, синэстрол* и др.), а также методом генной инженерии (препараты инсулина актрапид НМ*, хумулин регуляр* и др.). Гормональные препараты применяют в качестве средств заместительной терапии при недостаточной функции желез внутренней секреции. Например, при гипофункции щитовидной

железы (микседеме) применяют синтетические аналоги гормона данной железы, а при гипофункции поджелудочной железы - препараты инсулина. Гормональные препараты, помимо специфического действия, обладают и другими фармакологическими свойствами, поэтому некоторые из них широко применяют и при неэндокринных заболеваниях. Так, например, преднизолон и дексаметазон используют в качестве активных противовоспалительных и антиаллергических средств.

Антигормональными называют средства, уменьшающие или прекращающие синтез или специфическое действие гормонов. Например, мерказолил* угнетает синтез гормонов в щитовидной железе.

23.1. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА, ГИПОФИЗА И ЭПИФИЗА

Гипоталамус и гипофиз являются центральными звеньями в регуляции функционирования эндокринной системы, они вырабатывают пусковые гормоны. Гипофиз, несмотря на его малые размеры и массу (0,5-0,7 г), имеет сложную структуру и характеризуется многообразной секреторной деятельностью. Он связан с гипоталамусом головного мозга в единую гипоталамо-гипофи-зарную систему. Полипептидные рилизинг-факторы являются активаторами деятельности других желез. Функция эндокринных желез регулируется по принципу обратной связи. При увеличении уровня периферического гормона происходит торможение секреции тропного гормона, и наоборот. Связь гипоталамуса с различными эндокринными органами осуществляется по вегетативно-нервным путям через медиаторы.

23.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза

В передней доле гипофиза вырабатываются АКТГ, тиреотроп-ный, соматотропный и гонадотропные гормоны. В промежуточной доле образуется меланоцистостимулирующий (меланоформный) гормон, а в задней доле гипофиза накапливаются вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. В настоящее время из тканей животных получены препараты, содержащие природные гормоны, и синтетические вещества, соответствующие им по химическому строению и действию.

АКТГ - полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Гормон оказывает стимулирующее влияние на корковое вещество надпочечников, способствует выработке гормонов группы глюкокортикоидов (гидрокортизон, кортизон, кортикостерон) и, таким образом, действует через гормоны коры надпочечников. Именно поэтому действие АКТГ и глюкокортикоидов одинаково. Кортикотропин - препарат АКТГ; его получают из гипофиза свиней и крупного рогатого скота и синтетическим путем. Главными фармакологическими свойствами кортикотропина являются понижение проницаемости стенки сосудов, противовоспалительное и десенсибилизирующее действие (понижение чувствительности организма при аллергических реакциях). Кортикотропин назначают при недостаточности коры надпочечников, возникающей в результате длительного применения глюкокортикоидных препаратов, для лечения воспалительных и аллергических болезней (ревматизма, бронхиальной астмы, экземы, нейродермитов, полиартритов). Активность препарата выражают в ЕД. Введение 10-20 ЕД кортикотропина обычно вызывает максимальное выделение глю-кокортикоидов. Кортикотропин при приеме внутрь разрушается в желудке и кишечнике, поэтому его вводят в мышцы, реже - в вену. Действие однократной дозы препарата длится 6-8 ч; препарат следует вводить 3-4 раза в сутки. Дозы препарата зависят от характера и тяжести заболевания. Длительно непрерывно вводить кортикотропин не рекомендуют, так как возможно истощение коры надпочечников. При лечении препаратом можно наблюдать отеки, повышение артериального давления, возбуждение, бессонницу и аллергические реакции. Синтетический аналог АКТГ - препарат пролонгированного действия тетракозактид (синактен депо*). Он обладает всеми

фармакологическими свойствами естественного гормона. Благодаря отсутствию чужеродных белков его можно назначать больным с повышенной чувствительностью к АКГГ и при рассеянном склерозе.

Соматотропный гормон (гормон роста) выделен из передней доли гипофиза. По химическому составу он является полипептидом с молекулярной массой 44 000-49 000 Д. В детском возрасте недостаточная продукция гормона роста приводит к задержке роста, к недоразвитию половых органов (гипофизарная карликовость), окостенение хрящей задерживается. Пропорции тела у гипофизарных карликов правильные, умственное развитие заметно не страдает. Избыточное образование гормона роста в детском возрасте приводит к гигантизму (рост людей достигает 2 м и более). При гиперсекреции соматотропина у взрослых людей развивается акромегалия (заметное увеличение костей стопы, кистей, пальцев, носа, подбородка, скул). Гормон роста влияет на трофические процессы, происходящие в тканях во время роста организма. Влияние способствует оптимальному использованию питательных веществ клетками организма. Для проявления действия гормона роста необходимы его синергисты: гормоны щитовидной железы и коры надпочечников (глюкокортикоиды). Соматропин (сайзен*, нордит-ропин симплекс*) - генно-инженерный аналог, по фармакологическим свойствам соответствует натуральному человеческому гормону роста и имеет ту же последовательность аминокислот. Препарат применяют в детском возрасте при задержке роста, связанной с недостаточностью эндогенного гормона роста (гипофизарный нанизм и др.), для лечения кахексии, остеопороза. Длительность действия 12-48 ч. Активность препарата выражают в МЕ, рекомендуемая доза от 0,5 МЕ/кг (2 МЕ/м² в неделю) до 0,81 МЕ/кг (24 МЕ/м² в неделю) в зависимости от заболевания. Соматотропин вводят в мышцу, длительно. Из побочных эффектов наблюдают расстройства слуха, аллергические реакции, отеки, акромегалию.

Ингибитором высвобождения соматотропина является сома-тостатин. Синтетический его аналог соматостатин[®] (стиламин[®]) угнетает продукцию гормона роста. Препарат обладает малой продолжительностью действия ($T_{1/2} = 6$ мин). Именно поэтому был создан синтетический пептид октреотид (сандостатин*), аналог соматостатина продолжительного действия ($T_{1/2} = 100$ мин).

Препарат ингибирует высвобождение соматотропина, пролактина, инсулина, серотонина, пептидов желудка и поджелудочной железы. Применяют внутривенно и подкожно, при акромегалии и гигантизме, кровотечениях в желудочно-пищеводных узлах (снижает кровоток в чревных артериях), для купирования симптоматики опухолей гастроэнтеропанкреатической системы (инсулинома, гастринома, ВИПома, эндокринных), при острых панкреатитах. При применении часто возникают брадикардия, аритмия и колебания содержания глюкозы (гиперили гипогликемия), боли в животе, головокружения, приливы к лицу.

К *гонадотропным гормонам* относят фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и пролактин. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует образование женских половых гормонов (эстрогенов) и активизирует рост и развитие фолликулов. У мужчин гормон стимулирует сперматогенез. Лютеинизирующий гормон, действуя на яичники, способствует созреванию фолликула и выходу из него яйцеклетки. Кроме того, под его влиянием образуется желтое тело. Лютеотропный гормон стимулирует лактацию. В мужском организме он стимулирует продукцию тестостерона. Пролактин усиливает гормональную функцию желтого тела и стимулирует секрецию молока в молочных железах.

Гонадотропин хорионический (прегнил*, хорагон*) - препарат, полученный из мочи беременных, близкий по действию к фолликулостимулирующему гормону. В яичниках он способствует овуляции и превращению фолликулов в желтое тело, стимулирует выработку естественных гормонов организма. Его применяют при бесплодии и нарушении менструального цикла у

женщин, а у мужчин - при недоразвитии половых органов, он стимулирует выделение тестостерона.

Менотропины (гонадотропин менопаузный*) близок по действию к лютеинизирующему гормону. Применяют внутримышечно у женщин при недостаточном образовании половых гормонов и нарушении менструального цикла, а у мужчин - при нарушениях образования сперматозоидов.

Лактин* для инъекций, аналогичный по действию пролактину, назначают в послеродовом периоде для усиления лактации.

Меланофорный (меланоцитостимулирующий) гормон синтезируется в средней доле гипофиза. Он оказывает действие на пигментные клетки кожи и сетчатку глаза, повышая остроту зрения и улучшая адаптацию зрения к темноте. Интермедин* (из гипофизов крупного рогатого скота и свиней), содержащий меланофорный гормон, применяют в глазной практике при поражении сетчатки глаза.

Задняя доля гипофиза самостоятельно не вырабатывает гормоны, а является депо нейросекретов гипоталамуса: окситоцина и вазопрессина (антидиуретического гормона).

Окситоцин - синтетический октапептидный аналог эндогенного гормона окситоцина. Окситоцин оказывает избирательное действие на мышцы матки, вызывая ее ритмические сокращения. Его широко используют в акушерской практике внутримышечно по 1-2 ЕД при слабости родовой деятельности, а в больших дозах 5-6 ЕД 2-3 раза в сутки для прекращения послеродовых маточных кровотечений. В раннем послеродовом периоде препарат усиливает лактацию.

Гормон вазопрессин обладает антидиуретическим действием, так как усиливает обратное всасывание воды, а также вызывает задержку в организме ионов натрия, хлора, калия. При его отсутствии развивается несахарный диабет, характеризующийся выделением из организма больших количеств мочи (до 6-8 л). В настоящее время при энурезе (ночное недержание мочи), при полиурии и других состояниях применяют синтетический аналог вазопрессина десмопрессин (адиуретин СД^н). Препарат увеличивает проницаемость в собирательных трубочках и дистальных канальцах, повышая реабсорбцию воды, при этом увеличивается осмотическая плотность мочи и уменьшается диурез. Антидиуретический эффект длится при приеме внутрь 8-12 ч, а при интраназальном введении - 8-20 ч. При его применении могут развиваться кровотечения, головные боли, спазмы в животе, задержка жидкости.

23.1.2. Препарат гормона эпифиза

Гормоном эпифиза является мелатонин, играющий основную роль в механизмах циркадианных (околосуточных) ритмов. Продукция мелатонина зависит от времени суток: снижается в светлое время суток, а увеличивается - в темное. Синтетическим аналогом является препарат мелатонин (мелаксен*), который нормализует циркадные ритмы при десинхронозах, ускоряет адаптацию к быстрой смене часовых поясов. Препарат обладает антиоксидантными свойствами, проявляет иммуностимулирующее и снотворное действие. Он ускоряет акт засыпания, количество ночных пробуждений, нормализует самочувствие после пробуждения. Снотворный препарат рамелтеон[®] оказывает действие за счет влияния на мелатониновые рецепторы головного мозга.

Препараты

Список Б

Кортикотропин (*Corticotropinum*).

Синонимы: Адренотропный гормон (АКТГ)*. Форма выпуска: лиофилизированный порошок, содержащий по 10, 20, 30, 40 ЕД во флаконах для инъекций.

Тетракозактид (*Tetracosactidum*).

Синоним: Синактен депо*.

Форма выпуска: 1 мг в ампулах по 1 мл (1 мг соответствует 100 ЕД АКТГ).

Соматропин (*Somatotropinum*). Синоним: Нордитропин симплекс*.

Форма выпуска: порошок лиофилизированный для инъекций 12 МЕ во флаконе.

Гонадотропин хорионический (*Gonadotropinum chorionicum*).

Форма выпуска: порошок лиофилизированный по 1000 ЕД во флаконах.

Десмопрессин (*Desmopressinum*).

Синоним: Адиуретин СД[®].

Форма выпуска: 0,01% раствор во флаконах 5 мл.

Мелатонин (*Melatoninie*).

Синоним: Мелаксен*.

Формы выпуска: таблетки по 0,003 г.

23.2. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Парашитовидные (околощитовидные) железы представляют четыре эпителиальных образования (каждое массой около 0,1 г), обычно включенных в капсулу щитовидной железы. В них синтезируется полипептидный гормон паратгормон, который регулирует содержание кальция и фосфора в крови и тканях. Введение парат-гормона приводит к увеличению концентрации в крови кальция и одновременному уменьшению концентрации фосфора.

Дигидротахистерол (тахистин[®]) - лекарственный препарат, который увеличивает всасывание кальция в кишечнике, повышает его содержание в крови и способствует усилению экскреции неорганического фосфора почками. Дигидротахистерол регулирует кальциево-фосфорный обмен. Он не вызывает явлений привыкания. Препарат назначают взрослым при гипопаратиреозе (послеоперационном или идиопатическом), псевдогипопаратиреозе и других заболеваниях и состояниях, требующих коррекции обмена, в том числе при мышечных судорогах, тетании, спазмофилии, обусловленных гипокальциемией. Дигидротахистерол может проявлять токсическое действие в дозе около 25 мг/сут, что выражается симптомами гиперкальциемии.

Полипептидный гормон *кальцитонин* продуцируется С-клетками фолликулов щитовидной железы, усиливает выделение кальция, фосфора и натрия с мочой за счет снижения их реабсорбции в почечных канальцах. Его применяют при гиперкальциемии, при болях в костях. Гормон подавляет декальцификацию кости, препятствует деструкции костной ткани, поэтому применяют его при остео-порозе, болезни Педжета (деформирующий остит), замедленном срастании костей при переломах, болях в костях и др. Используют препараты: кальцитрин*, содержащий гипокальциемический гормон из парашитовидных желез свиней, и миакальцик*, содержащий синтетический кальцитонин лосося. Последний ингибирует количество остеокластов и оказывает более выраженное подавление их активности, по силе и продолжительности, за счет большего сродства с рецепторами. Препарат существенно снижает скорость обмена костной ткани до нормального уровня при состояниях с повышенной

скоростью резорбции кальция. Вводят его в/м или п/к, дозу устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести состояния больного. Побочные эффекты: повышение АД, головокружение, приливы крови, аллергические реакции.

Препараты

Список Б

Дигидротрахистерол (*Dihydrotachysterolum*). Синоним: Тахистин®.

Формы выпуска: 0,1% раствор в масле во флаконах по 20 мл.

Кальцитонин (*Calcitonin*).

Синоним: Кальцитрин®, Миакальцик®.

Формы выпуска: порошок лиофилизированный по 10 и 15 ЕД во флаконах; раствор для инъекций 50 и 100 МЕ/мл; назальный спрей, содержащий 14 доз (50, 100 и 200 МЕ/мл).

23.3. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа состоит из фолликул (пузырьков), которые отделены друг от друга прослойками из соединительной ткани. В фолликулах образуются и накапливаются гормоны: трийодтиро-нин и тироксин (тетрайодтиронин). Оба гормона синтезируются из аминокислоты тирозина путем присоединения атомов йода. Трийодтиронин содержит 3 атома йода (T_3), а тироксин - 4 атома йода (T_4). Биологически активным является трийодтиронин. Йод поступает в организм с пищей и водой. Концентрация йода в клетках щитовидной железы почти в 300 раз больше, чем в крови. Реализация действия гормонов осуществляется следующим образом: T_3 и T_4 связываются с белком тиреоглобулином и проникают в цитоплазму. Тироксин превращается в трийодтиронин, связывается со специфическими ядерными рецепторами. В результате стимуляции внутриклеточных тиреоидных рецепторов активируется транскрипция матричной РНК и усиливается биосинтез 10- 12 белков. Гормоны щитовидной железы регулируют обмен белков, жиров, углеводов, рост организма, теплопродукцию. Они регулируют деятельность головного мозга, нервной и сердечно-сосудистой системы, половых и молочных желез, рост и развитие ребенка. Особенно ярко регуляторная роль гормонов проявляется при нарушении функции щитовидной железы: при гипоили гиперфункции, при нехватке йода. Они особенно опасны в детском возрасте, у беременных и кормящих женщин. При гипофункции щитовидной железы, возникшей в детском возрасте, развивается кретинизм, характеризующийся задержкой роста и умственного развития. При развитии гипофункции щитовидной железы у взрослого человека возникает микседема (от греч. *муха* - слизь, *oidema* - опухоль, отек). Заболевание сопровождается снижением обмена веществ, урежением пульса, падением артериального давления, отеком кожи, снижением памяти и умственных способностей.

Другим нарушением является повышенная секреторная деятельность щитовидной железы - гипертиреоз, который лежит в основе довольно распространенного заболевания диффузного токсического зоба (базедова болезнь). Развитие заболевания имеет наследственную предрасположенность. При гиперфункции щитовидной железы обнаруживают три основных симптома: увеличение объема щитовидной железы (зоб), пучеглазие (экзофтальм) и учащенные сокращения сердца (тахикардия). Кроме того, существенными признаками заболевания являются повышение основного обмена, температуры тела и мышечная слабость. Для лечения диффузного токсического зоба применяют антитиреоидные средства; хирургическое удаление части железы.

Для лечения заболеваний, вызванных гипофункцией щитовидной железы, применяют препараты гормонов железы: тиреоидин, трийодтиронин 50 Берлин-Хеми®, лиотиронин, левотирок-син

натрия (L-тироксин*), а также комбинированные препараты тиреокомб* (лиотиронин + левотироксин натрия + калия иодид), тиреотом* (лиотиронин + левотироксин натрия), йодтирокс* (лево-тироксин натрия + калия иодид).

Тиреоидин является порошком из высушенной щитовидной железы животных. Он содержит два гормона: трийодтиронин и тироксин. Трийодтиронин превосходит в 10 раз тироксин по специфической гормональной активности. Влияние на обмен веществ несколько слабее, по сравнению с лиотиронином. Назначают тиреоидин внутрь при первичном гипотиреозе, кретинизме, микседеме, ожирении с явлениями гипофункции щитовидной железы, при эндемическом зобе.

Лиотиронин[®] (трийодтиронин 50 Берлин-Хеми*) получен синтетическим путем. По химическому строению и действию соответствует гормону щитовидной железы. Действует препарат значительно быстрее тироксина, так как находится в крови в свободном состоянии. После приема внутрь действие проявляется через 6-8 ч, максимальный эффект развивается через 24-36 ч, общая продолжительность специфического действия составляет 8-10 сут. Трийодтиронин лучше всасывается из ЖКТ и реже вызывает аллергические реакции. Показания сходны с показаниями к применению тиреоидина.

Левотироксин натрия (L-тироксин*, эутирокс*) - синтетический левовращающий изомер тироксина. В печени и почках превращается в трийодтиронин и оказывает влияние на обмен веществ, развитие и рост тканей, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Дозы следует подбирать индивидуально с учетом характера и степени заболевания, возраста и общего состояния больного. Обычно терапевтическое действие тиреоидина развивается медленно. После приема средней дозы максимум действия развивается через 8-12 сут и продолжается 21-30 сут. Препарат применяют при гипотиреозе, эутиреоидном зобе и диффузном токсическом зобе, после резекции щитовидной железы (заместительная терапия). При правильном применении под контролем врача побочные эффекты не наблюдают. При передозировке препаратов наблюдают бессонницу, повышенную возбудимость, тахикардию, одышку.

Для профилактики йодного дефицита (эндемической струмы) в регионах с низким содержанием йода в воде и пищи применяют калия йодид (антиструмин*, йодомарин 100* и 200*). Профилактика йодом обязательна для групп высокого риска в эндемических районах. Калия йодид восполняет дефицит йода в организме, нормализует продукцию гормонов щитовидной железы, нарушенную недостатком йода, по принципу обратной связи ингибирует синтез и высвобождение тиреотропного гормона, останавливает рост зоба и приводит к ликвидации проявлений йоддефицитных заболеваний.

23.3.1. Антитиреоидные средства (тиреостатики)

Средства, применяемые при гипертиреозе, уменьшающие синтез тиреоидных гормонов, снижающие активность тиреостимулирующих иммуноглобулинов, называют антитиреоидными или тиреостатиками.

По механизму действия их можно разделить на средства, блокирующие образование тиреоидных гормонов, средства, уменьшающие способность щитовидной железы захватывать и накапливать йод, и препараты тиреоидных гормонов, применяемые с профилактической целью и вызывающие обратную отрицательную связь по принципу «замещай - блокируй».

Тиамазол (мерказолил*) - синтетический тиреостатический препарат, оказывающий антитиреоидное действие. Механизм действия обусловлен ускорением выделения из щитовидной железы йодидов, угнетением активности фермента тиреоидной пероксидазы,

участвующей в окислении йодидов в йод, что приводит к торможению йодирования тиреоглобулина и превращению дийод-тирозина в T_3 и T_4 . Препарат понижает основной обмен веществ. Применяют препарат для лечения диффузного токсического зоба (тиреотоксикоз, базедова болезнь). При применении тиамазола возможны нарушения системы крови (агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения) и аллергические реакции (сыпь на коже, отеки, боли в суставах, повышение температуры тела).

Препараты

Список Б

Тиреоидин (*Thyreoidinum*).

Изготавливают из высушенных щитовидных желез убойного скота, стандартизуют по содержанию органически связанного йода, содержание йода в препарате от 0,17 до 0,23%. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,3 г, суточная - 1 г.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,05, 0,1 и 0,2 г.

Лиотиронин (*Liothyroninum*).

Синоним: Трийодтиронин 50 Берлин-Хеми*.

Формы выпуска: таблетки по 50 мкг.

Левотироксин натрия (*Liothyroninum*).

Синоним: L-тироксин*, Эутирокс*.

Формы выпуска: таблетки по 25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг. Тиреокомб* (*Thyreocomb*).

Формы выпуска: таблетки (0,07 мг левотироксин натрия + 0,001 мг лиотиронина + 0,15 мг калия йодида). Тиреотом* (*Thyreotom*).

Формы выпуска: таблетки (0,04 мг левотироксин натрия + 0,01 мг лиотиронина).

Тиамазол (*Thiamazole*). Синоним: Мерказолил*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая доза - 0,075 г, суточная - 0,2 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,005 г.

23.4. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринную функцию поджелудочной железы выполняют клетки панкреатических островков Лангерганса, вырабатывающих гормоны инсулин и глюкагон, которые играют важнейшую роль в регуляции углеводного обмена. Глюкагон, образующийся в α -клетках, повышает уровень глюкозы в крови. Инсулин, образующийся в β -клетках, снижает уровень глюкозы в крови (рис. 23.3).

Отечественный ученый Л.В. Соболев (1901) предложил принцип получения инсулина из поджелудочной железы животных. Используя его способ, канадские ученые Ф. Бантинг и Ч. Бест получили в 1921 г. инсулин. В 1926 г. инсулин получен в кристаллическом виде, а в 1964 г. осуществлен его синтез. Инсулин - гормон полипептидной природы, состоящий из двух цепей: цепь А состоит из 21 остатка, а цепь В - из 30 полипептидных остатков, соединенных между собой двумя дисульфидными мостиками.

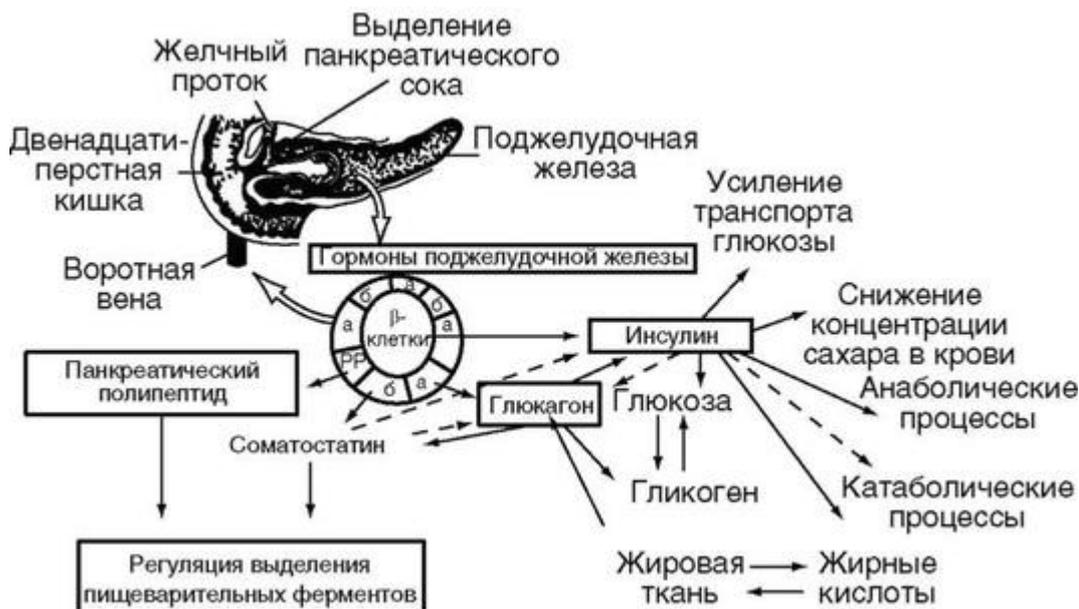


Рис. 23.3. Выделение гормонов поджелудочной железы и их эффекты. Островковые клетки Лангерганса: α - α -клетки в корковом слое (25% клеточной популяции); β - β -клетки в мозговом слое (60%); δ - δ (дельта)-клетки в корковом слое (10%); PP - PP-клетки в корковом слое, вблизи двенадцатиперстной кишки (5%)

Инсулин человека отличается от инсулина животных одним или несколькими аминокислотными остатками. Секреция инсулина - Ca^{2+} -зависимый процесс, «пульсирующего» характера, с периодом 15-30 мин. В течение суток в системный кровоток выделяется 5 мг инсулина. Определяющим фактором регуляции инсулина является концентрация глюкозы в плазме крови. В течение суток нормальная концентрация глюкозы в крови поддерживается на постоянном уровне и составляет 3,3-3,5 ммоль/л. При понижении функции β -клеток развивается сахарный диабет (сахарная болезнь, сахарное мочеизнурение) - заболевание, характеризующееся нарушением углеводного, белкового и липидного обмена. Основными свойствами гормона инсулина являются стимуляция образования гликогена в печени из глюкозы; торможение превращения гликогена в глюкозу; подавление образования глюкозы из белков и жиров; стимуляция перехода глюкозы из крови в ткани в результате увеличения проницаемости мембран клеток для глюкозы. Он повышает усвоение глюкозы периферическими тканями. Ткани организма (мышцы, печень и т.д.) при недостатке инсулина не способны использовать глюкозу даже при высоком ее содержании в крови, что получило название «голод среди изобилия». Диабет проявляется гипергликемией (содержание глюкозы в плазме крови больше 7,0 ммоль/л или 120 мг/100 мл), глюкозурией (наличие глюкозы в моче), полиурией (увеличение мочеотделения), полидипсией (жажда). В более тяжелых случаях появляются недоокисленные продукты жирового обмена, вызывающие диабетическую (гипергликемическую) кому, при которой больной теряет сознание и угнетаются жизненно важные центры. Если не принимать срочные лечебные меры (введение инсулина), то может наступить летальный исход.

Существует два основных типа сахарного диабета: инсулинзависимый сахарный диабет (I тип) и инсулиннезависимый сахарный диабет (II тип). Инсулинзависимый сахарный диабет встречаются у 10-15% больных диабетом; он характеризуется острым началом, абсолютным дефицитом инсулина, тяжелым течением заболевания, прогрессирующей тенденцией к развитию гипергликемической комы. Часто наблюдают у детей и подростков. Содержание глюкозы в крови повышается за счет усиления глюконеогенеза (образование глюкозы из белков и жиров).

В зависимости от типа сахарного диабета используют следующие принципы лечения: больным с инсулинзависимым сахарным диабетом назначают препараты гормона инсулина, а больным с инсулиннезависимым сахарным диабетом негормональные (синтетические) антидиабетические средства. Применение диетотерапии обязательно при любом типе сахарного диабета. Для снижения суточной дозы инсулина иногда используют комбинированную терапию (инсулин + синтетические антидиабетические средства).

23.4.1. Препараты инсулина

Гипогликемическими называют средства, понижающие уровень сахара в крови, их применяют при сахарном диабете.

Ранее препараты получали главным образом из желез крупного рогатого скота и свиней. В 1980 г. был изобретен человеческий инсулин, полученный с использованием методов генной инженерии. Биосинтетическим методом препараты человеческого инсулина получают из культур кишечной палочки и дрожжевых клеток: Актрапид НМ*, Хумулин Регуляр* и др. При назначении человеческих инсулинов следует учитывать важное обстоятельство, что они на 20-25% активнее инсулинов животного происхождения. Созданы технологии специальной многоступенчатой очистки инсулина с помощью ионообменной хроматографии от высокомолекулярных белковых примесей, обладающих сильными антигенными свойствами и вызывающих аллергические реакции. Методы позволяют получить инсулины с высокой степенью очистки, чистота достигает 99%. Препараты свиного инсулина (актрапид СМ 40 Ед/мл*) действуют непродолжительно (5-8 ч), поэтому его необходимо вводить в зависимости от приема пищи 3-5 раз в сутки. Вводят инъекции инсулина за 15-20 мин до еды, с учетом общего состояния диабетического больного по показателям крови, длительное время (пожизненно). Для уменьшения числа суточных инъекций были созданы препараты пролонгированного действия. Пролонгации сахаропонижающего действия достигают за счет использования белка протамина, полученного из молока осетровых рыб, или получения суспензий при добавлении солей цинка и изменения размеров кристаллического инсулина. Механизм действия препаратов инсулина полностью совпадает с механизмом действия натурального гормона. Современные препараты инсулина делят по продолжительности действия (табл. 23.1) на группы короткого действия (4-8 ч); средней продолжительности действия (10-19 ч); длительного действия (22-28 ч) и сверхдлительного действия (30-36 ч).

Препараты инсулина назначают в качестве средств заместительной терапии у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом. Особо необходимо их введение при ацидозе (накоплении в крови и тканях ацетона, ацетоуксусной кислоты и др.), возникновении инфекции и хирургическом вмешательстве. Лечение сахарного диабета обычно начинают с введения раствора инсулина, а затем переходят к препаратам пролонгированного действия. При тяжелом состоянии больных сахарным диабетом и при диабетической коме раствор инсулина вводят внутривенно. Активность препаратов инсулина тестируют в опытах на кроликах по способности снижать содержание глюкозы в крови; выражают в ЕД. Препараты инсулина выпускают во флаконах 5 и 10 мл, а также в картриджах по 3 мл с содержанием действующего вещества 40, 80 или 100 ЕД в 1 мл.

Таблица 23.1. Сравнительная характеристика препаратов инсулина

Препарат	Путь введения	Начало действия, мин	Максимум действия, ч	Продолжительность действия, ч
Хумулин Регуляр* (инсулин растворимый)	п/к, в/в, в/м	30	1-3	5-7
НовоРapid Пенфилл* (инсулин аспарт)	п/к, в/в	15-20	0,5-2	3-4
Хумалог* (инсулин лиз-про)	п/к	15-20	0,5-2	3-4

Актрапид НМ* (инсулин растворимый)	п/к, в/в, в/м	30	1-3	6-8
Актрапид МС 40 Ед/мл* (инсулин растворимый)	п/к, в/в	20-30	1-3	6-8
Инсуман Рапид ГТ* (инсулин растворимый)	п/к, в/в, в/м	30	1-4	7-9
Инсуман Комб 25 ГТ* (инсулин двухфазный)	п/к	30-45	1-1,5	10-19
Инсулин-Ферейн ЧС* (инсулина-цинк комбинированного суспензия)	п/к	60	3-12	18-20
Монотард НМ* (инсули-на-цинк)	п/к	150	7-15	24
Протафан НМ* (инсу-лин-изофан)	п/к	90	4-12	24
Хумулин Регуляр* (инсулин растворимый)	п/к, в/м	30	4-16	24
Ультратард НМ [®]	п/к	360	8	24-28
Лантус* (инсулин глар-гин)	п/к, в/в	60	10-12	24-29
Инсулин-ультралонг СМК [®]	п/к	360-480	16-20	30-36

Дозу инсулина устанавливают строго индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы в крови (повышенное содержание 8-14 ммоль/л). Суточная потребность взрослого человека в инсулине составляет 0,6-0,8 ЕД на 1 кг массы тела, для детей 0,2-0,4 ЕД/кг. Для точного дозирования препаратов инсулина и для удобства использования созданы ручные полуавтоматические дозаторы, которые представляют шприц в виде авторучки со вставляющимся картриджем. Данная технология позволяет ввести под кожу от 2 до 36 ЕД инсулина, что предварительно задано дозирующим сектором дозирующего устройства. В упаковке есть несколько заменяемых картриджей с различным объемом от 1,5 до 3 мл суспензии инсулина человеческого для инъекций. Эффективность применения препаратов инсулина у больных сахарным диабетом оценивают в основном по нормализации содержания глюкозы в крови, особенно в ранние утренние часы (4-5 ч утра), а также по улучшению общего состояния больного.

При лечении препаратами инсулина возможны побочные эффекты.

- Гипогликемия - резкое снижение содержания глюкозы в крови. В случае гипогликемии принимают кусочек сахара под язык или выпивают очень сладкий чай. При более тяжелых формах, вплоть до гипогликемической комы, характеризующейся потерей сознания, необходимо срочно ввести 40% раствор декстрозы, при коме - внутривенно.
- Аллергические реакции (отек, покраснение кожи и слизистых оболочек, сыпь, зуд, повышение температуры тела). При использовании хроматографически очищенных (монопиковых) препаратов инсулина риск развития аллергических реакций очень низок.
- Липодистрофия, при которой исчезает или увеличивается подкожный жир в местах введения инсулина. Исчезновение подкожного жира обусловлено иммунологическим поражением, а увеличение отложения подкожного жира может возникать в результате местного анаболического действия самого инсулина. Во избежание последнего осложнения инъекции инсулина стараются делать каждый раз в разные участки и вводить не более 12-16 ЕД в одно место. Резистентность (устойчивость), вследствие чего наступает ослабление или полное прекращение специфического действия препарата от его обычных доз. При нарушении схем инсулинотерапии возникают инсулиновые отеки; при их выраженности необходима дегидратация с использованием мочегонных средств.

Препараты

Список Б

Инсулин человеческий генно-инженерный (*Insulin human*).

Синоним: Актрапид НМ*, Хумулин Регуляр*, Инсуман Комб 25 ГТ*.

Формы выпуска: суспензия раствора для инъекций во флаконах по 10 мл с активностью 40 и 100 МЕ в 1 мл.

Инсулин растворимый (*Insulin injection, neutral*). Синоним: Моносуинсулин МК*.

Формы выпуска: флаконы по 5 мл с активностью 40 ЕД в 1 мл. Инсулина-цинк комбинированного суспензия (*Insulini zinc suspension, compound*).

Синонимы: Инсулин-Ферейн ЧС*.

Формы выпуска: флаконы по 10 мл с активностью 40 ЕД в 1 мл. Инсулин-ультралонг СМК^а (*Insulinum-ultralongum SMC*). Формы выпуска: флаконы по 10 мл с активностью 40 ЕД в 1 мл.

23.4.2. Синтетические гипогликемические средства

Синтетическими (пероральными) гипогликемическими называют средства, которые понижают содержание глюкозы в крови; их применяют при сахарном диабете 2-го типа.

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется снижением чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность), прогрессирующей дисфункцией β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, относительным дефицитом инсулина, ожирением. Из-за недостатка инсулина блокируется инсулинзависимый транспорт глюкозы из крови в мышечные, печеночные и жировые клетки. В мышцах и печени начинает превалировать процесс окисления гликогена над его синтезом и интенсифицируется выход глюкозы в кровь. Усиливается глюконеогенез. Установлено, что у больных сахарным диабетом 2-го типа развивается амилоидоз, снижается масса β -клеток и возникает «метаболический синдром». Сахарный диабет 2-го типа может возникать и на фоне повышенного содержания инсулина, при инсулинрезистентности тканей к эндогенному инсулину и у лиц, не имеющих избыточную массу тела, при гипоинсулинемии. При любом патогенезе заболевания необходимо правильно подбирать пероральные противодиабетические средства с учетом их механизма действия. Различают препараты, которые увеличивают секрецию эндогенного инсулина; уменьшают инсулинорезистентность тканей; препятствуют всасыванию глюкозы в кишечнике. Химическая классификация разделяет синтетические гипогликемические средства на группы: производные сульфонилмочевины (первые препараты зарегистрированы в 1946 г.); бигуаниды (зарегистрированы в 1957 г.); ингибиторы α -глюкозидазы (1995 г.); глиниды; тиазолидиндионы (глитазоны) вошли в клиническую практику в 1997 г.; агонисты глюкагоноподобного пептида-1; агонисты амилина (2005 г.); ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (2006 г.). Синтетические гипогликемические средства применяют внутрь для исправления нарушений, уменьшения симптомов и приостановления дальнейшего прогрессирования заболевания, для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета у пожилых больных и для снижения суточной дозы инсулина в комплексном лечении сахарного диабета 1-го типа. В отличие от препаратов инсулина, они не являются препаратами заместительной терапии. При юношеском диабете, когда разрушены клетки панкреатических островков, они неэффективны. В последнее время появились препараты, влияющие на выработку и активность инкретинов. Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике, участвуют в регуляции гомеостаза глюкозы, способствуют увеличению синтеза инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, подавляют секрецию глюкагона, уменьшают продукцию глюкозы печенью, что приводит к уменьшению гликемии. Наиболее интересными разработками стали препараты агонисты глюкагоноподобного пептида-1, которые связываются с рецепторами на β -клетках и стимулируют образование инсулина, а также ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа, повышающие выброс естественных инкретинов, и агонисты амилина. Амилин - модулятор углеводного обмена и стабилизатор энергетического баланса, вырабатывается β -клетками

поджелудочной железы. Амилин регулирует секрецию инсулина и глюкагона, повышает чувствительность рецепторов к инсулину, в мышцах подавляет инсулинзависимое поглощение глюкозы, подавляет опорожнение желудка, понижает чувство голода и аппетита, снижает содержание кальция в плазме крови, стимулирует пролиферацию остеобластов, индуцирует вазодилатацию сосудов.

23.4.2.1. Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид (манинил 5*), глимепирид (амарил*), гликлазид (глидиаб*), гликвидон (глюренорм*), хлорпропамид стимулируют секрецию инсулина β -клетками. Препараты повышают чувствительность инсулиновых рецепторов к действию инсулина и увеличивают их количество на клетках-мишенях. Плотность инсулиновых рецепторов увеличивается, и повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Препараты хорошо всасываются из ЖКТ, полностью переходят в кровь, а гипогликемический эффект наступает через 1-2 ч. Сахаропонижающее действие хлорпропамида и глимепирида длится до 24 ч, продолжительность действия глибенкламида 8-12 ч, для микронизированных форм - 24 ч. Наиболее интенсивное их всасывание происходит в верхней части тонкой кишки. Метаболизируются они в тканях путем окисления и ацетилирования. В отличие от других препаратов, хлорпропамид не подвергается метаболизму и медленно выделяется почками в неизменном виде, поэтому возможна его кумуляция. Препараты сульфонилмочевины назначают больным с инсулиннезависимым сахарным диабетом с нормальной или слегка пониженной массой тела. Побочные эффекты: гипогликемия, диспепсические расстройства, аллергические реакции, возможны нарушения системы кроветворения.

Глибенкламид (манинил 5*) по активности превосходит все другие производные сульфонилмочевины, поэтому его применяют в малых дозах (1-5 мг). Он восстанавливает физиологическую чувствительность β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы к инсулину и увеличивает число рецепторов к инсулину. Понижение концентрации глюкозы происходит постепенно, что понижает риск возникновения гипогликемических состояний (побочное действие). Оказывает гиполипидемическое (снижает содержание холестерина в крови) и антидиуретическое действие. Обладает малой токсичностью и хорошо переносится больными.

23.4.2.2. Бигуаниды

Метформин (глиформин*, глюкофаж*, сиофор 500*, 850* и 1000*), глюкофаж[®]) угнетает глюконеогенез в печени, повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, кроме того, он задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Препарат назначают, главным образом, больным инсулиннезависимым сахарным диабетом с явлениями ожирения, так как они понижают аппетит и способствуют снижению избыточной массы тела. Он эффективен при устойчивости больных к производным сульфонилмочевины, его часто назначают совместно с препаратами инсулина. Побочными эффектами являются потеря аппетита, тошнота, рвота, учащенный стул, слабость и аллергические реакции.

23.4.2.3. Ингибиторы α -глюкозидаз

Акарбоза (глюкобай*) уменьшает образование и всасывание глюкозы в кишечнике. Акарбоза конкурентно и обратимо в энтероцитах ингибирует панкреатическую α -амилазу и кишечную α -глюкозидазу. Ферменты расщепляют крахмал и дисахариды до моносахаров, которые всасываются в тонкой кишке. При угнетении их активности снижается расщепление олигосахаров и задерживается всасывание глюкозы. Побочные эффекты при приеме акарбозы в основном связаны с диспепсическими расстройствами (метеоризм, диарея, боли в желудке).

23.4.2.4. Глиниды

Репаглинид (НовоНорм*) - препарат быстрого и короткого действия. Он блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы функционально активных β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы и открывает кальциевые каналы, что приводит к повышению секреции инсулина. Препарат понижает показатели глюкозы в крови после приема пищи. $T_{1/2} = 1$ ч. Препарат выводится преимущественно с желчью через 4-6 ч. Препарат назначают за 15-30 мин перед основными приемами пищи. Дозу подбирают индивидуально, начиная с 0,5-1 мг. Побочными эффектами препарата являются гипогликемия, нарушение остроты зрения, диспепсия и аллергические реакции.

23.4.2.5. Тиазолидиндионы (глитазоны)

Препараты тиазолидиндионного ряда пиоглитазон (актос*, пиоглар*), росиглитазон (авандиа*, роглит*). Препараты увеличивают секрецию инсулина и повышают чувствительность тканей-мишеней к инсулину, что способствует усилению катаболизма глюкозы и липидов, преимущественно в мышечной и жировой ткани; уменьшается содержание триглицеридов в крови и устраняется инсулинорезистентность в периферических тканях и печени. Препараты можно применять больным с нарушением почечной функции, так как в основном они выводятся с желчью. Применяют препараты 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Выпускают в таблетках: пиоглитазон по 15, 30, 45 мг и розиглитазон по 4 мг и 8 мг. Побочными эффектами являются гипогликемия, отек и анемия, при применении розиглитазона наблюдают повышение массы тела.

23.4.2.6. Агонист глюкагоноподобного пептида-1

Эксенатид (баета*) вызывает усиление секреции инсулина β -клетками, проявляет гипогликемические эффекты, присущие инкретинам. При достижении нормальной концентрации глюкозы в крови секреция инсулина снижается, уменьшая потенциальный риск возникновения гипогликемии. При применении препарата подавляется избыточная и не нарушается нормальная секреция глюкагона, снижается аппетит. Препарат показан для улучшения контроля над гликемией у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины. При его применении возникают головная боль, тошнота, диарея, метеоризм, аллергические реакции.

23.4.2.7. Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа

Высокоселективными ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа являются производные пирролидина: ситаглиптин (янувия*), вилдаглиптин (галвус*). Дипептидилпептидаза IV типа представляет гликопротеин, связанный с мембраной клеток во многих органах и тканях (печени, почках, селезенке, поджелудочной и вилочковой железах, эндотелии сосудов). Ситаглиптин необратимо энзиматически разрушает фермент, повышая концентрацию естественных гормонов-инкретинов: глюкозозависимого инсулинотропного пептида и глюкозоподобного пептида-1. Уровень инкретинов повышается в 2-3 раза. Препарат увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина, тормозит глюконеогенез в печени и уменьшает плазменную концентрацию глюкозы. Препарат не вызывает гипогликемических состояний (присущих препаратам сульфонилмочевины, глинидам, глитазоном) и не повышает массу тела. Препарат в целом хорошо переносится, но иногда возникают головная боль, диарея, тошнота, артралгия. Противопоказаниями является сахарный диабет 1-го типа, беременность, период лактации и дети до 18 лет.

23.4.3. Гипергликемические средства

Глюкагон - гормон поджелудочной железы, вырабатываемый α -клетками островков Лангерганса. Глюкагон стимулирует глюко-генез (образование глюкозы и гликогена) и гликогенолиз (ферментативный распад гликогена в тканях), в основном в печени, в связи с чем содержание глюкозы в плазме крови повышается. Препарат повышает силу и частоту сокращений сердца, облегчает атриовентрикулярную проводимость. Препарат получают из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота. Вводят его под кожу, внутримышечно или внутривенно при передозировке инсулина, сердечной недостаточности. При передозировке глюкагона наблюдают тошноту, неукротимую рвоту, мышечную слабость, судороги отдельных групп мышц. Его нельзя применять женщинам в период беременности и при лактации.

Препараты

Список Б

Акарбоза (*Acarbose*).

Синонимы: Глюкобай*.

Формы выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Глибенкламид (*Glibenclamidum*).

Синонимы: Манинил 5*.

Формы выпуска: таблетки по 0,005 г.

Глимепирид (*Glimepiride*).

Синонимы: Амарил*.

Формы выпуска: таблетки по 0,001; 0,002; 0,003; 0,004 и 0,006 г. Глюкагон (*Glucagon*).

Формы выпуска: 1 мг лиофилизата для приготовления раствора для инъекций.

Метформин (*Buformin*).

Синонимы: Глиформин*, Глюкофаж*, Сиофор 500*, 850*, 1000*. Формы выпуска: таблетки по 0,5 ; 0,85 г. Ситаглиптин (*Buformin*). Синонимы: Янувия*.

Формы выпуска: таблетки по 0,025 ; 0,05 ; 0,1 г.

23.5. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Из коркового вещества надпочечников выделены вещества с гормональной активностью, получившие название глюкокорти-коиды. Функция коркового вещества надпочечников стимулируется АКТГ передней доли гипофиза. В свою очередь, введение глюкокортикоидов тормозит секрецию АКТГ. При полном удалении надпочечников животное умирает в течение 2-5 сут. При гипопункции надпочечников развивается аддисонова (бронзовая) болезнь: у больных наблюдают отложение пигмента, вызывающего бронзовую окраску кожи на открытых частях тела и, что особенно характерно, слизистых оболочках (губ, щек, десен). Такие больные истощены, адинамичны, артериальное давление у них понижено. В плазме крови уменьшается содержание натрия и увеличивается содержание калия. Нарушается водный и углеводный обмен. При аддисоновой болезни в корковом слое надпочечников обнаруживают морфологические изменения.

В зависимости от роли, которую играют вещества в организме, их разделяют на три основные группы: минералокортикоиды, глю-кортикоиды и половые гормоны, вырабатываемые в небольшом количестве.

23.5.1. Минералокортикоиды

Минералокортикоиды представлены альдостероном и дезок-сикортикостероном. Они играют важную роль в регуляции минерального обмена в организме. Альдостерон во много раз активнее дезоксикортикостерона. Минералокортикоиды способствуют задержке в организме воды и натрия (при гиперсекреции возникают отеки), повышают выделение из организма калия, усиливают воспалительные процессы, в больших дозах вызывают гипертонию, поражение почек и артриты. Используют синтетический дезокси-кортон (дезоксикортикостерона ацетат* и дезоксикортикостерона триметилацетат*) (продолжительного действия). По химическому составу и фармакологическому действию препараты идентичны естественному гормону коры надпочечников. Применяют их, главным образом, при аддисоновой болезни, временном понижении функции коры надпочечников и мышечной слабости (миастении). Препараты вводят внутримышечно, а дезоксикортикостерон ацетат* можно вводить под язык в таблетках. При передозировке могут возникнуть отеки из-за задержки Na и H₂O и повышение АД. Не следует вводить препараты при гипертонической болезни, сердечной недостаточности с отеками и стенокардии.

Флудрокортизон (кортинефф*) - синтетический гормон коры надпочечников, фторированное производное гидрокортизона, обладающий высокой минералокортикоидной активностью, в 100 раз более сильной, чем у гидрокортизона, и противовоспалительной активностью, выше в 10-15 раз. Действует он на дистальную часть почечных канальцев, усиливая обратное всасывание натрия и воды, увеличивает выведение калия и ионов водорода. Увеличивает препарат объем внутриклеточной жидкости, повышает АД. Применяют флудрокортизон при врожденной дисфункции надпочечников, болезни Аддисона, гипотонии различного генеза. Из побочных эффектов возникают отеки, артериальная гипертензия, мышечная слабость, недостаточность кровообращения, тошнота, аллергические реакции, глюкозурия и др.

23.5.2. Препараты глюкокортикоидных гормонов

Естественные глюкокортикоиды в большей степени оказывают влияние на углеводный и белковый обмен и в меньшей степени - на минеральный обмен. Они вызывают усиление катаболических процессов (повышают распад белков и усиливают образование сахара, торможение синтеза белка в скелетных мышцах и коллагена в коже и др.). Глюкокортикоиды подавляют образование муко-полисахаридов, уменьшают количество белка в плазме и повышают поступления глюкозы из печени в кровь. ГК участвуют в регуляции водно-электролитного баланса, стимулируют выведение калия, азота, кальция с мочой и задерживают в организме натрий. Они вызывают перераспределение жира в организме, накапливая его в области лица, плечевого пояса и живота.

Препараты глюкокортикоидов оказывают противовоспалительное, антиаллергическое, иммунодепрессивное, десенсибилизирующее и противошоковое действие.

Главным фармакологическим свойством препаратов является сильное противовоспалительное действие, которое объясняется повышением скорости синтеза и секреции белка липо-кортина, угнетающего фермент фосфолипазу A₂, участвующий в арахидоновом цикле. Нарушается синтез простагландинов и лейкотриенов, участвующих в развитии воспаления и аллергии.

Глюкокортикоиды, влияя на альтернативную и экссудативную фазы воспаления, улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, стабилизируют клеточные мембраны и предотвращают

выход лизосомальных ферментов. Антиаллергический эффект проявляется за счет дегрануляции тучных клеток и уменьшения выброса в кровь БАВ (гистамина, брадикинина, лейкотриенов). При этом снижается чувствительность эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетается антителообразование, снижается количество Т- и В-лимфоцитов. Глюкокортикоиды оказывают иммунодепрессивное действие (иммуносупрессивное), которое связано с подавлением клеточного и гуморального иммунитета, снижением высвобождения цитокинов (уменьшением количества ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ), нарушением связывания иммуноглобулинов с рецепторами. Глюкокортикоиды снижают образование и подавляют функции лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов, при этом понижается устойчивость организма к инфекциям. Антипролиферативное действие обусловлено ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления, торможением пролиферации фибробластов. Противошоковое и антитоксическое действие связано с увеличением циркулирующих в крови катехоламинов, восстановлением чувствительности адренорецепторов к ним и повышением обезвреживающей функции печени.

Препараты гидрокортизона, а также многие синтетические аналоги глюкокортикоидов нашли широкое применение в медицине. По продолжительности действия их классифицируют на препараты короткого действия (6-8 ч) - гидрокортизон; обладающие средней продолжительностью действия (12-36 ч) - метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, флудрокортизон; длительного действия (36-72 ч) - дексаметазон, бетаметазон. Различают препараты глюкокортикоидов резорбтивного и местного действия (системного и наружного применения), нефторированные: гидрокортизон, преднизолон, его производные: мометазон, мазипредон, метилпреднизолон; и фторированные: дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, флуметазон^с, флутиказон, клобетазол. По фармакологической эффективности препараты делят на четыре группы (табл. 23.2).

Выпускают достаточно большое количество препаратов глюкокортикоидов для местного применения на кожу и слизистые оболочки. Наиболее часто используют преднизолоновую мазь*, мазь Синафлана*, Фторокорт*, Флуцинар* и др., а также препараты сложного состава: Целестодерм-В*, Белосалик*, Лоринден^а А и С. Следует помнить, что через воспаленную кожу действующие вещества препаратов могут всасываться и оказывать резорбтивное действие на организм. Препараты, содержащие ГК (мази, капли), не должны применяться при вирусных заболеваниях глаз, так как торможение регенеративных процессов, вызываемое ими, может привести к образованию язв роговицы. Синтетические аналоги ГК гормонов, содержащие фтор и метильную группу, более активны. Они не обладают минералокортикоидной активностью, не увеличивают выведение калия, не задерживают натрий и не вызывают отеков. В организме медленнее метаболизируются, главным образом, в микросомах печени с образованием соединений с глюкуро-новой, серной и фосфорной кислотами. В связи с этим при болезнях печени следует уменьшать назначаемые дозы препаратов.

Таблица 23.2. Сравнительная фармакологическая активность глюкокортикостероидных препаратов

	Фармако-логическая активность	Препараты ГКС	
Группа		МНН	синонимы
I	Слабая	Гидрокортизон	Кортеф*
		Преднизолон	Преднизолон
II	Умеренная	Гидрокортизона бугират ^р	
		Дексаметазон	Дексазон ^с , Сондекс ^с
		Преднизолон	Мазипредон, Деперзолон*
		Триамцинолон	Полькортолон*
		Флуметазон ^с	Локакортен ^с

III	Высокая	Бетаметазон	Акридерм*, Белодерм*
		Бекламетазон	Бекотид*
		Галометазон ^з	Сикортен ^з
		Метилпреднизолона ацепонат	Адвантан*
		Мометазон	Назонекс*, Элоком*
		Флудрокортизон	Кортинефф*
IV	Очень высокая	Флутиказон	Фликсоназе*, Фликсотид*
		Клобетазол	Дермовейт*

Препараты глюкокортикоидов назначают внутрь до или после еды (до еды они быстрее всасываются в кровь, а после еды связываются белками пищи и всасываются медленнее). Наиболее рационально их принимать в утренние часы (8-10 ч) однократно с учетом эндогенной секреции глюкокортикоидов. Мелкодисперсные суспензии ГК вводят в/м или применяют внутрисуставное и околосуставное введение, для внутри- и периартикулярного введения используют пролонгированные депо-формы. Для оказания экстренной помощи, при недостаточности надпочечников, состояниях шока в том числе, и при аллергических реакциях применяют растворимые инъекционные формы: гидрокортизона гемисукци-нат лиофилизированный для инъекций*, гидрокортизона ацетата суспензия для инъекций 2,5%*, мазипредон (преднизолон для инъекций), дексаметазон-21-фосфат в виде натриевой соли* и др.

Показания к применению глюкокортикоидов: ревматизм, заболевание суставов (неспецифический полиартрит), различные аллергические состояния (бронхиальная астма, экзема), кожные болезни и другие заболевания, в основе которых лежат нарушения иммунных механизмов, направленных на разрушение тканей и поддерживающих хронические текущие воспалительные процессы в результате образования активных продуктов реакции антиген-антитело. Одним из механизмов полезного действия глюкокортикоидных препаратов является подавление выработки антител в лимфоидной ткани, поэтому их иммунодепрессивное действие используют для предупреждения отторжения тканей и органов при трансплантации органов. Глюкокортикоиды применяют при болезни Аддисона и других формах недостаточности надпочечников, например при шоке и коллапсе, после хирургических вмешательств, травм и инфекций.

Мази применяют при экземах, нейродерматитах, зуде, воспалительных реакциях кожи и слизистых оболочек (за исключением конъюнктивы глаз) 2-3 раза в день в течение 1-2 нед. При инфекционных поражениях кожи в мазь, содержащую ГК, добавляют антибактериальные препараты (тетрацилин, гентамицин, неомицин, натамицин) или другие антимикробные средства. Примером ЛС являются комбинированные препараты пимафу-корт*, тридерм*, дипросалик*, фуцикорт*, синалар^з, флуцинар* и другие. В глазной практике при аллергических конъюнктивитах, кератитах применяют глазные капли Офтан дексаметазон* и гидрокортизоновую глазную мазь*. Для местной ингаляционной терапии бронхиальной астмы используют препараты в аэрозольной упаковке: беклометазон, будесонид (пульмикорт*), флумета-зон^з, флутиказон и др.

При применении глюкокортикоидных препаратов может возникнуть ряд отрицательных явлений. Образование отеков вследствие задержки натрия и воды увеличивается масса тела, развиваются гипертония и ожирение с появлением лунообразной формы лица (симптомы болезни Иценко-Кушинга). Глюкокортикоиды снижают связывание инсулина клеточными рецепторами, вызывают гипергликемию, вплоть до развития сахарного диабета (стероидный диабет). Они усиливают выведение кальция, что приводит к изменениям структуры костной ткани, отмечаются истончение, рыхлость, ломкость, а в дальнейшем - остеопороз и частые переломы костей. Со стороны нервно-психической сферы возможно развитие эйфории, бессонницы, судорог и психозов; иногда повышается свертываемость крови и увеличивается

возможность образования тромбов. Замедляются процессы регенерации ткани (заживления), при этом ухудшается течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, способствуя образованию изъязвлений на слизистых оболочках (стероидная язва). У детей применение глюкокортикоидов может нарушить рост. При применении препаратов понижаются сопротивляемость организма к инфекциям и склонность к рецидивам. Перечисленные явления постепенно исчезают после отмены препаратов. Частота и сила побочных эффектов проявляются в разной степени, что связано с длительностью курсового лечения. При длительном применении возможно угнетение коры надпочечников с подавлением биосинтеза гормонов. Нельзя резко отменять глюкокортикоиды, так как возможно обострение процесса, дозу следует уменьшать постепенно.

Препараты

Список Б

Гидрокортизон (*Hydrocortisonum*).

Синонимы: Адвантан*, Кортэф*, Латикорт*.

Формы выпуска: мази для наружного применения 1, 2,5% по 10 г и 0,1% по 15 г; эмульсия 0,1% по 20 г; глазная мазь 0,5% по 3 г; таблетки по 10 мг.

Гидрокортизона ацетат* (*Hydrocortisoni acetatas*).

Синонимы: Гидрокортизон-Рихтер*.

Формы выпуска: суспензия 25 мг/мл во флаконах по 5 мл.

Гидрокортизона гемисукцинат* (*Hydrocortisoni hemisuccinas*).

Формы выпуска: ампулы, содержащие по 0,025 г; 0,05 г с растворителем.

Дезоксикортон (*Desoxycortone*).

Синонимы: Дезоксикортикостерон выпускают в виде ацетата* и триметилацетата*.

Высшие дозы для взрослых внутримышечно: разовая доза - 0,01 г (2 мл 0,5% раствора).

Формы выпуска: ампулы по 1 мл 0,5% раствора в масле, суб-лингвальные таблетки по 0,005 г; ампулы по 1 мл 2,5% суспензии.

Дексаметазон (*Dexamethasonum*).

Формы выпуска: таблетки по 0,0005 и 0,001 г; ампулы по 1 мл, содержащие 0,004 г дексаметазона-21-фосфата в виде натриевой соли*.

Офтан дексаметазон* (*Dexamethason-ophtanum*).

Формы выпуска: глазные капли 0,1% раствор во флаконах по 5 мл.

Преднизолон (*Prednisolonum*).

Высшие дозы для взрослых: разовая - 0,015 г, суточная - 0,1 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,001 и 0,005 г. Триамцинолон (*Triamcinolonum*).

Синонимы: Фторокорт*.

Формы выпуска: таблетки по 0,004 г; 0,1% мазь в тубах по 15 г.

Флуметазон^а (*Flumethasson*).

Синонимы: Локакортен^а.

Формы выпуска: мазь в тубах по 15 г.

Флуоцинолона ацетонид (*Fluocinoloni acetonidum*).

Синонимы: Синалар^а.

Формы выпуска: мазь в тубах по 15 г.

Флудрокортизон (*Fludrocortisonum*).

Синонимы: Кортинефф^а.

Формы выпуска: таблетки по 0,0001 г.

23.6. ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ И АНТИГОРМОНАЛЬНЫЕ

ПРЕПАРАТЫ

Исследования физиологической роли половых гормонов показали многообразие и важность для организма тех процессов, в которых они участвуют. Рост и развитие организма во многом зависят от набора и уровня содержания половых гормонов. Под их влиянием находятся половое созревание, развитие первичных и вторичных половых признаков, созревание яйцеклеток и сперматозоидов, половое (сексуальное) поведение, беременность и роды (рис. 23.4).

Женские половые железы (яичники) являются местом образования и секреции женских половых гормонов и обеспечивают фертильную (детородную) функцию. Женские половые гормоны эстрогены вырабатываются фолликулами яичников, на месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело, которое начинает продуцировать гестагены. Эстрогены - женские половые гормоны, вызывающие развитие вторичных половых признаков, рост и созревание женских гениталий; они стимулируют рост и созревание скелета, способствуют характерному для женского организма отложению подкожной жировой клетчатки, контролируют менструальный цикл. Наряду с образованием эстрадиола и прогестерона яичники секретируют незначительное количество андрогенов (мужские половые гормоны).

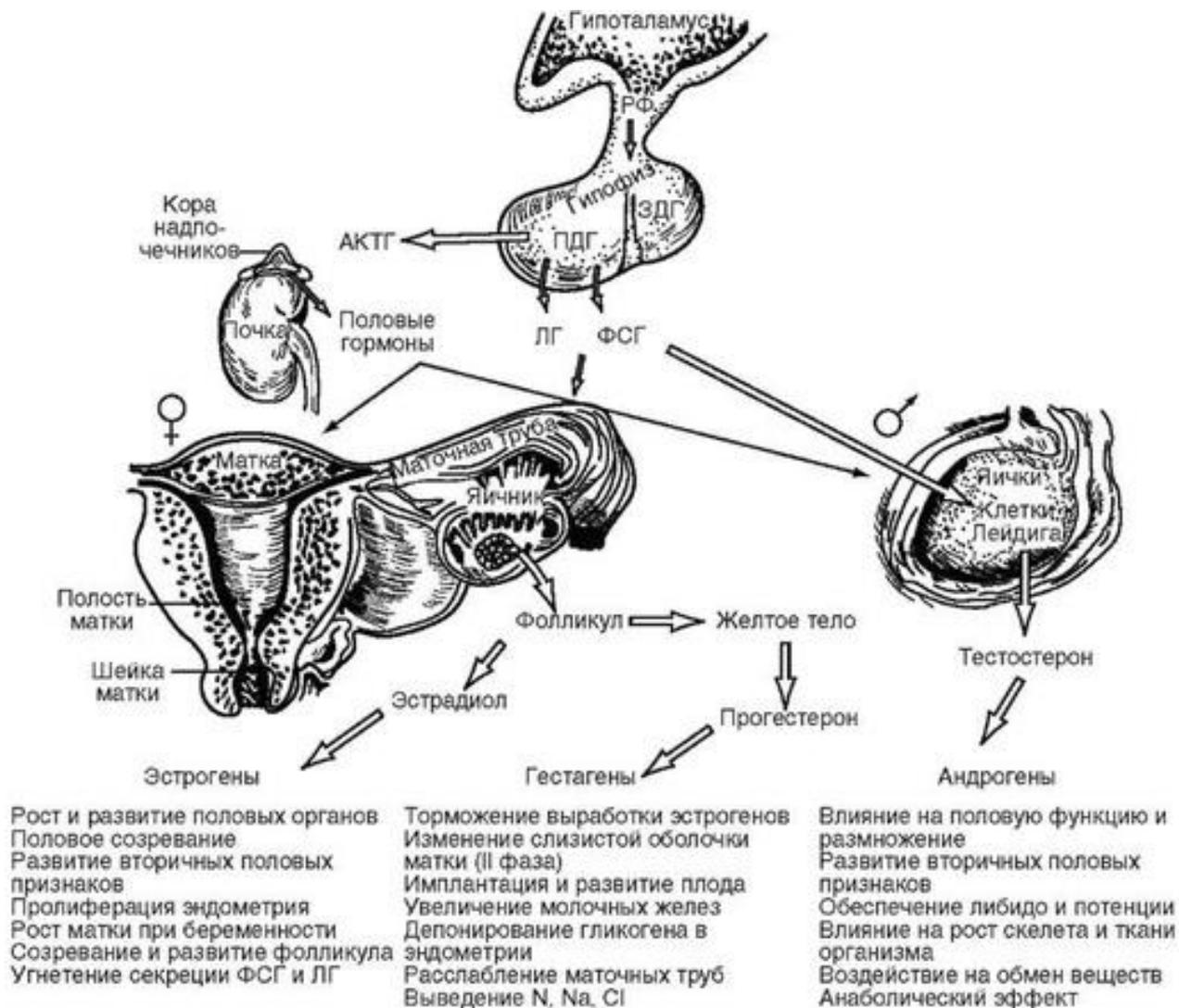


Рис. 23.4. Регуляция секреции и физиологические эффекты половых гормонов (эстрогенов, гестагенов, андрогенов): РФ - релизинг-факторы; ПДГ - передняя доля гипофиза; ЗДГ - задняя доля гипофиза; АКТГ - аденокортикотропный гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

Мужские половые железы (от лат. *testis* - семенники, яички) являются местом образования и секреции гормона тестостерон и местом сперматогенеза, который осуществляется в извитых канальцах яичка. Тестостерон и другие андрогенные гормоны ответственны за образование вторичных мужских половых признаков (оволосение на лице, в подмышечных впадинах, рост наружных половых органов), формирование либидо (половое влечение, желание) и потенции. Они обладают анаболической активностью, стимулируя рост и созревание скелета, а также рост всех тканей организма, что проявляется увеличением массы тела и объемом мышц.

23.6.1. Препараты женских половых гормонов

Препараты женских половых гормонов классифицируют на две группы: эстрогенные и гестагенные.

23.6.1.1. Препараты эстрогенных гормонов

К ним относят эстрон^а (фолликулин^а), эстрадиол (эстрофем^а), эстриол (овестин^а). На основе натуральных эстрогенов получают синтетические соединения этинилэстрадиол (микрофоллин^а), метиловый эфир этинилэстрадиола местранол, гексэстрол (синэс-трол^а). С целью продления

лечебного действия эстрогенных препаратов их вводят подкожно или внутримышечно в масляных растворах, а также в форме сложных эфиров с пропионовой кислотой.

Эстрогены применяют при первичной гормональной недостаточности, после удаления яичников или при прекращении их эндокринной функции в период менопаузы в качестве заместительной терапии. В вагинальных суппозиториях эстрогены назначают при сухости влагалища. Большие дозы эстрогенов угнетают лактацию. У мужчин эстрогены вызывают атрофию предстательной железы, а большие дозы эффективны при злокачественных новообразованиях. Механизм противоопухолевого действия эстрогенов основан на их естественном антагонизме с андрогенами и торможении выделения аденогипофизом лютеинизирующего гормона, который стимулирует у мужчин синтез тестостерона. При раке молочных желез эстрогенные препараты противопоказаны. При применении эстрогенных препаратов возникают побочные эффекты: тошнота, рвота, нагрубание молочных желез, повышение массы тела, отеки, повышение риска развития тромбоза и тромбоэмболий, рака эстрогензависимых органов.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов - группа препаратов, проявляющих свойства агонистов-антагонистов эстрогеновых рецепторов в различных тканях. Их используют преимущественно в качестве заместительной терапии в постменопаузном периоде и при лечении рака молочной железы. Тамоксифен является конкурентным антагонистом эстрогеновых рецепторов в тканях молочной железы, но их агонистом в костной ткани и эндометрии (в связи с чем существует риск развития рака эндометрия). Ралоксифен, в отличие от тамоксифена, не стимулирует эстрогеновые рецепторы эндометрия и не увеличивает риск возникновения рака эндометрия.

23.6.1.2. Препараты гестагенных гормонов

Натуральный гормон желтого тела прогестерон нестойк и эффективен лишь при парентеральном введении. Его полусинтетический аналог этистерон (прегнин*) в несколько раз менее активен, но действует при введении внутрь. В качестве гестагенных средств применяют также норэтистерон (норколут*), аллилэстрен-нол, дезогестрел.

Прогестерон и его синтетические аналоги способствуют интенсивной гиперплазии желез эндометрия, снижают чувствительность миометрия к окситоцину, угнетают сократительную активность матки, способствуют развитию плаценты и стимулируют альвеолярную пролиферацию в молочных железах. Натуральные и синтетические гестагены используют для профилактики угрожающего и привычного выкидыша при гипофункции желтого тела. Они эффективны при дисфункциональных маточных кровотечениях, а также первичной и вторичной аменорее, хроническом воспалении яичников. В качестве средства заместительной терапии гестагены назначают при климаксе и после хирургического удаления яичников. Отрицательное действие гестагенов проявляется набуханием молочных желез, увеличением объема внеклеточной жидкости, массы тела и головной болью. Высокие дозы гестагенов, назначенные беременным, могут оказать эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Препараты

Список Б

Эстрадиол (*Estradiolum*).

Форма выпуска: 0,1% раствор в масле в ампулах по 1 мл.

Этинилэстрадиол (*Ethinylestradiol*). Синонимы: Микрофоллин®.

Форма выпуска: таблетки 0,00001 и 0,00005 (0,01 и 0,05 мг). Гексэстрол (*Hexestrolum*). Синонимы: Синэстрол®.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,002 г; суточная - 0,004 г; внутримышечно: разовая - 0,002 г (2 мл 0,1% раствора), суточная - 0,003 г.

Форма выпуска: таблетки 0,001 г; 0,1 и 2% растворы в масле в ампулах по 1 мл (2% раствор для лечения больных со злокачественными опухолями).

Прогестерон (*Progesteronum*).

Форма выпуска: 1 и 2,5% растворы в масле в ампулах по 1 мл.

23.6.2. Препараты андрогенных гормонов

Препараты гормона тестостерона быстро разрушаются в ЖКТ, поэтому их применяют только парентерально (подкожно). Большой стойкостью отличаются его полусинтетические аналоги: тестостерон, метилтестостерон.

Препараты показаны при гипофункции мужских половых желез (евнухоидизм), нарушении оплодотворяющей способности, мужском климаксе и импотенции. Мужские половые гормоны оказывают лечебное действие на ранних стадиях гипертонической болезни, при невротических формах стенокардии. В гинекологической практике андрогены как средства, угнетающие эндокринную функцию гипофиза, показаны при патологическом климаксе. С целью прекращения лактации женщинам их назначают на протяжении 1-2 сут от 30 до 100 мг метилтестостерона. Положительный лечебный эффект андрогенов отмечают также при раке соска, неоперабельных метастазирующих опухолях молочной железы и яичников. Механизм противоопухолевого действия андрогенов основан на их конкурентном антагонизме с эстрогенами и на торможении высвобождения гипофизарных гормонов, стимулирующих синтез эстрогенов в яичниках. Большие дозы андрогенов вызывают у мужчин торможение сперматогенеза и атрофию яичек, а у женщин - нарушение овуляции, менструального цикла и явления маскулинизации (вирилизма). К андрогенам относят комбинированный препарат для инъекций омнадрен 250*, который содержит в 1 мл масляного раствора 30 мг тестостерона пропионата*, 60 мг тестостерона фенилпропионата*, 100 мг тестостерона каприната* и 60 мг тестостерона изокапроната*. Показаниями к его применению являются евнухоидизм, импотенция, посткастрационный синдром, мужской климакс, у женщин применяют при раке молочных желез, миоме и эндометриозе. При применении препаратов мужских половых гормонов могут возникать отеки вследствие задержки натрия и воды, у женщин возникает маскулинизирующее действие: рост волос по мужскому типу и огрубение голоса.

Препараты

Список Б

Тестостерон (*Testosteroni propionas*). Синонимы: Андронат®.

Форма выпуска: 1 или 5% раствор в масле в ампулах по 1 мл.

23.6.3. Антигормональные препараты половых гормонов

Антигормональные препараты половых гормонов уменьшают содержание соответствующих циркулирующих гормонов и повышают вследствие обратной отрицательной связи секрецию гонадотропных гормонов.

Частичные агонисты эстрогеновых рецепторов кломифен и тамоксифен специфически связываются с рецепторами в гипоталамусе, гипофизе и яичниках. Их применяют для стимуляции овуляции при лечении бесплодия, раке молочной железы, дисфункциональных маточных кровотечениях, постменопаузном остеопорозе.

Антигестагенный препарат мифепристон блокирует гестаген-ные рецепторы, подавляет овуляцию; применяют для прерывания беременности.

Антиандрогенные препараты ципротерон (андрокур*) и флу-тамид (флуцином*) блокируют андрогеновые рецепторы в тканях мишенях. Применяют их при раке предстательной железы. Финастерид (простерид*) - специфический ингибитор 5- α -редук-тазы, угнетает образование активного андрогена 5-дигидротестостерона в клетках предстательной железы. Применяют препарат при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и для снижения риска возникновения острой задержки мочи.

Препараты

Список Б

Кломифен (*Clomiphenum*). Синонимы: Клостилбегит*. Форма выпуска: таблетки 0,05 г. Ципротерон (*Cyproteroni acetat*). Синонимы: Андрокур*.

Форма выпуска: таблетки 0,01, 0,05 г; 0,01 г масляного раствора в ампулах по 3 мл.

23.7. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА (КОНТРАЦЕПТИВЫ)

Зачатие (оплодотворение) состоит в том, что один из многочисленных сперматозоидов поступает во влагалище и проникает по маточной трубе к яйцеклетке. Ядра яйцеклетки и сперматозоида сливаются, образуется зигота, происходит оплодотворение, зародыш через 7 сут поступает в матку, внедряется в ее эндометрий, и возникает беременность.

Контрацепция - предупреждение зачатия - необходима для контролирования оплодотворения при планировании деторождения. Контроль над рождаемостью обеспечивает возможность планирования семьи, позволяет регулировать время наступления беременности в зависимости от состояния здоровья и возраста родителей.

Контрацепции достигают разными способами. Широко применяют физические и механические средства, в частности мужские презервативы (кондомы), которые, кроме того, предохраняют от заражения венерическими заболеваниями и СПИДом (ВИЧ-инфекции). Внутриматочные механические средства, имеющие форму спирали, вводят в матку. Они предупреждают имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в матке.

Пероральные гормональные препараты оказались наиболее эффективными противозачаточными (контрацептивными) средствами. Эффект их применения основан на комбинации эстрогена с гестагеном или одного гестагена. В качестве эстрогена используют этинилэстрадиол, гестагенным компонентом которого является норэтистерон. Совместное применение эстрогена с гестагеном внутрь с контрацептивной целью было впервые предложено А. Пинкусом (1955). Действие пероральных противозачаточных средств основано на угнетении секреции гипофизом гонадотропных гормонов, препятствии выхода яйцеклетки из яичника, изменении эндометрия, а также на повышении вязкости цервикальной шейечной слизи, что тормозит в итоге продвижение сперматозоидов и затрудняет имплантацию яйцеклетки.

Пероральные гормональные средства применяют для предотвращения нежелательной беременности и с лечебной целью при гормональных нарушениях. По составу их различают на монокомпонентные и многокомпонентные (комбинированные). Комбинированные гормональные (эстроген-гестагенные) контрацептивы делят на три группы: монофазные, двухфазные и трехфазные.

Эстроген-гестагенные оральные контрацептивные препараты монофазного действия различают в зависимости от содержания эстрогенов на микродозированные, содержащие 20 мкг эстрогена

(новинет*, логест*, линдинет 20*) и используемые для контрацепции у подростков и у некурящих женщин старше 40 лет; низкодозированные, содержащие 30 мкг эстрогена (микрогинон*, минизистон 20 фем*, жанин*, регулон*, ригевидон*, силест*, ярина*) и используемые для контрацепции у практически здоровых женщин репродуктивного возраста; высокодозированные, содержащие 50 мкг эстрогена (овидон[®]), используемые с лечебной целью и для экстренной контрацепции. Препараты, содержащие сравнительный избыток эстрогенов, довольно часто вызывают нежелательные эффекты: заболевания сердца, сосудов, крови (гипертензия, тромбоэмболические осложнения и др.).

На смену препаратам монофазного действия пришли двухфазные средства (антеовин[®]), которые содержат две группы таблеток с разным содержанием эстрогенов и гестагенов, что резко снижает их отрицательное действие на эндометрий. В начале менструального цикла принимают 11 таблеток по 1 таблетке в день, содержащие 50 мкг эстрогена и гестагена. Затем (во вторую фазу в течение 10 дней) содержание эстрогенов остается прежним, а содержание гестагена увеличивается до 125 мкг. Таблетки принимают в течение 21 дня, в основном с лечебной целью.

Для препаратов трехфазного действия (тризистон*, три-регол*, триквилар*, три-мерси*) характерно, что в течение 21 дня приема во время каждого менструального цикла доза гормонов меняется 3 раза, в соответствии с естественными концентрациями гормонов цикла. При относительно низкой гормональной активности яичников применяют таблетки с низким содержанием гормонов (30 мкг этинилэстрадиола и 50 мкг левоноргестрела). В середине цикла в физиологических условиях наблюдают пик концентрации эстрогенов и рост гестагенной активности, поэтому дозы эстрогена составляет 40 мкг и гестагена 75 мкг. Во второй половине цикла увеличивается доза гестагена до 125 мкг. Для удобства приема трехфазные таблетки имеют три разных цвета.

Моногормональные контрацептивы, содержащие только гестагены. К ним относят пероральные препараты мини-пили, постко-итальные и препараты, обеспечивающие пролонгированный контрацептивный эффект для внутримышечного введения, а также препараты для подкожной имплантации. Мини-пили содержат микродозы гестагена, к ним относят препараты микролют[®] (30 мкг левоноргестрела), чарозетта* (75 мкг дегестрела) и экслютон* (500 мкг линэстренола). Микролют[®] принимают ежедневно в одно и то же время, опоздание приема препарата на 3 ч может привести к полному исчезновению контрацептивного эффекта. Прием препарата не требует перерыва и не оказывает влияния на менструальный цикл, сохраняет обычные интервалы, продолжительность и обильность менструаций.

Для предупреждения нежелательной беременности, при нерегулярной половой жизни или редких половых сношениях, а также в экстренных случаях используют посткоитальные препараты постинор* и эскапел*. Постинор* содержит в 1 таблетке 0,75 мг левоноргестрела. Эскапел* содержит в 1 таблетке 1,5 мг левоноргестрела. Препараты вызывают торможение овуляции, препятствуют имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Принимают 1 таблетку при задержке менструации более чем на 7 дней. Препараты непригодны для регулярной контрацепции, их относят к разовой контрацепции и применяют только в экстренных случаях. Срочная контрацепция не защищает от заболеваний, передающихся половым путем.

Препарат пролонгированного действия медроксипрогестерон (Депо-Провера) ингибирует секрецию гонадотропинов гипофизом, предотвращает созревание фолликула и овуляцию, снижает риск воспалительных заболеваний половых органов. Препарат применяют для контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста и как противоопухолевый препарат. Он хорошо переносится и не имеет серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами считают отсутствие менструаций (аменорея) и увеличение массы тела.

Препараты-имплантаты вживляют на несколько лет под кожу (норплант®).

Норплант® имплантируют под кожу внутренней области плеча (6 капсул), в качестве действующего вещества он содержит левоноргестрел. Длительность эффекта - 5 лет. После удаления капсул или истечения срока действия возникает быстрая обратимость контрацептивного эффекта, беременность наступает в течение следующего месяца.

Внутриматочная система, объединяющая два метода контрацепции (внутриматочную спираль и гормональный контрацептив), - мирена. Она обеспечивает контролируемую диффузию гестагена в течение 5 лет постоянно, по 20 мкг/сут. Содержащийся в препарате левоноргестрел (52 мг) оказывает благоприятное действие на течение менструации: снижает их обильность, болезненность и предотвращает пролиферативные изменения в эндометрии и возникновение воспалительных заболеваний органов малого таза.

Уже самые первые гормональные средства обеспечивали надежное предохранение от нежелательной беременности. Беременность, которая может возникать на фоне их применения, связана, как правило, с нарушением режима приема препаратов.

Гормональные противозачаточные средства способны вызывать побочные отрицательные эффекты: нарушение менструального цикла, изменение консистенции цервикальной слизи (она становится вязкой, плотной), происходят изменения в функции половых желез, полового влечения и возникают кровотечения, гипертрофия шейки матки, тромбозомболия и полипы. Очень часто при применении гормональных контрацептивов повышается артериальное давление. На фоне их приема могут возникать гипертензия, застой желчи в печени, гломерулонефрит, панкреатит, сахарный диабет, повышение массы тела, тошнота, рвота, метеоризм, задержка натрия и воды, слабость. Следовательно, гормональная профилактика беременности несет последствия для организма женщины. Именно поэтому метод гормональной контрацепции следует осуществлять только под строгим врачебным контролем с учетом особенностей организма каждой женщины, применяющей противозачаточные гормональные средства.

23.8. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Заместительную гормональную терапию применяют для профилактики и лечения климактерических нарушений при снижении функции яичников и снижении выработки естественных женских половых гормонов.

Используют препараты, содержащие эстрогены и гестагены, например анжелик*, дивина*, климонорм*, климодиен*, климен*, клиогест*, трисеквенс*, эстрофем* и др. При их применении восполняется дефицит натуральных половых гормонов в организме женщины и ослабевают симптомы, характерные в период климакса (приливы, потливость, усталость, бессонница, раздражительность, ухудшение памяти и внимания, депрессия и др.). Кроме того, применение гормонозаместительной терапии предупреждает потерю костной массы, оказывает профилактическое действие в отношении возникновения остеопороза, гиперплазии эндометрия и атеросклероза, а также уменьшает риск развития сердечнососудистых заболеваний, раковых опухолей матки и яичников. Длительность курса заместительной терапии переменчива и зависит от характера проявлений менопаузного симптомокомплекса. При их применении иногда наблюдают побочные проявления в виде изменения массы тела, нагрубания молочных желез, головной боли, тошноты, нарушении функции желудка.

Трисеквенс* содержит 17β-эстрадиол, биологически идентичный человеческому эстрогену, вырабатываемому яичниками, и норэтистерон. Препарат имитирует естественный менструальный цикл и вызывает регулярное отторжение эндометрия. Во время начальной

эстрогенной фазы он стимулирует эндометрий, а затем в течение последующих 10 сут добавляется небольшая доза гестагена (норэтистерон) для трансформации эндометрия в секреторную фазу. Добавление гестагена защищает эндометрий от вызываемой эстрогеном гиперплазии. В менструальную фазу цикла доза эстрогена уменьшается. Повышается сексуальная активность женщины, устраняется сухость во влагалище. Трисеквенс* снижает концентрацию общего холестерина в сыворотке крови, предупреждает потерю костной массы и устраняет уродинамические нарушения в постменопаузе.

При применении гормонозаместительной терапии улучшается качество жизни женщины в климактерический период, отодвигаются процессы ее быстрого старения и возрастает продолжительность жизни женщин.

Препараты

Список Б

Антеовин® (*Anteovin*).

Форма выпуска: таблетки - 11 белых (1 таблетка содержит лево-норгестрела и этинилэстрадиола по 0,00005 г) и 10 розовых (1 таблетка содержит левоноргестрела 0,000125 г и этинилэстрадиола по 0,00005 г).

Тризистон* (*Trisiston*).

Форма выпуска: содержит 21 драже (6 красно-коричневых, 6 белых и 9 бежевого цвета).

Климен* (*Climen*).

Форма выпуска: драже: 11 белых (1 драже содержит 0,002 г эстрадиола валерата) и 10 розовых (1 драже содержит 0,002 г эстрадиола и 0,001 г ципротерона).

Трисеквенс* (*Trisequens*).

Форма выпуска: таблетки: 12 голубых (1 таблетка содержит 0,002 г эстрадиола) + 10 белых (1 таблетка содержит 0,002 г эстрадиола и 0,001 г норэтистерона) + 6 красных (1 таблетка содержит 0,001 г эстрадиола).

23.9. АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Путем изменения химической структуры андрогенов можно значительно ослабить их гормональные свойства, сохранив анаболическую активность и способность усиливать синтез белка в организме.

Анаболическими стероидами называют препараты, которые способствуют задержке в организме азота, серы, калия и фосфора в соотношении, оптимальном для синтеза белков.

К препаратам анаболических стероидов относят метандиенон (метандростенолон*), нандролон (феноболин*), нандролон (рета-болил*). Их различают по продолжительности фармакологического эффекта: метандиенон до 14 ч, феноболин* 7-15 сут, ретаболил* 21 сут.

Препараты применяют при дистрофических и астенических состояниях, кахексии, замедленной реконвалесценции (выздоровлении) после тяжелых травм, операций, инфекционных и других заболеваний, при остеопорозе и заболеваниях сердца (стенокардии, сердечной недостаточности). Усиливая фиксацию кальция в костной ткани, анаболические стероиды ускоряют заживление при переломах. При успешном лечении анаболическими стероидами улучшаются аппетит и общее состояние больных, увеличиваются масса мышц и общая масса тела, ускоряется обызвествление костей.

Серьезным осложнением лечения стероидами является увеличение объема внеклеточной жидкости, что представляет опасность для больных гипертонией и заболеваниями сердца и

почек. У женщин возможны расстройства менструального цикла и явления вирилизма (огрубение голоса, рост бороды, усов, прекращение менструаций). Анаболическим стероидам свойственна гепатотоксичность.

Препараты

Список Б

Нандролон (*Nandrolonum*). Синонимы: Ретаболил*.

Форма выпуска: 5% масляный раствор в ампулах по 1 мл.

ВИТАМИНЫ

Витаминами называют биологически активные органические соединения, необходимые для осуществления нормального обмена веществ и поддержания комфортного уровня жизнедеятельности организма.

В организме человека синтез многих витаминов не осуществляется (С), некоторые синтезируются микрофлорой кишечника (К, В₁₂ и др.), другие синтезируются тканями организма (D, PP). Однако при определенных условиях синтез витаминов и их поступление с растительной и животной пищей недостаточны, что приводит к авитаминозу - полному истощению запасов витаминов в организме и, как следствие, развитию патологических процессов. При недостатке витамина С возникает цинга (скорбут), при недостатке витамина В₁ - болезнь бери-бери. Как правило, авитаминоз чаще возникает у лиц, питание которых несбалансированное. Раньше авитаминоз наблюдали в лагерях у ссыльных, занятых на тяжелой изнурительной работе, и у моряков в длительных рейсах. В настоящее время встречаются в основном гиповитаминозы и гипervитаминозы. Гиповитаминозы - резкое снижение обеспечения организма витамином. Различают моногиповитаминозы - отсутствие одного витамина, а при нехватке нескольких - полигиповитаминозы. Последние встречаются наиболее часто из-за взаимного влияния некоторых витаминов друг на друга.

Основные причины развития недостаточности витаминов в организме.

- Низкое содержание витаминов в пищевых продуктах. Среди многочисленных факторов необходимо выделить скудный рацион питания; кулинарную или тепловую обработку; рафинированные продукты; неправильное хранение.
- Нарушение всасывания витаминов происходит из-за патологических процессов органов всасывания, наследственной недостаточности транспортных систем витаминов и при неправильной длительной фармакотерапии (химиотерапия и др.).
- Высокая потребность в витаминах. Потребность в витаминах резко увеличивается при беременности, в период лактации, в период интенсивного роста детского организма, при тяжелой физической нагрузке, экстремальных условиях, истощении больных и у больных с повышенной экскрецией витаминов.

Избыток витаминов в организме так же вреден, как и его недостаток. Под гипervитаминозом понимают введение в организм избыточных доз витаминов, приводящих к различным заболеваниям.

Витамины имеют разную химическую структуру, их относят к разным классам соединений. Наиболее распространенной является их классификация, построенная в зависимости от их растворимости. Различают жирорастворимые и водорастворимые витамины. Все витамины имеют сложные названия, поэтому их принято обозначать буквами. Кроме буквенного обозначения каждый витамин имеет биохимическое и специфическое название (табл. 24.1 и 24.2).

Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К) принимают участие в контроле функционального состояния клетки и субклеточных структур, тогда как водорастворимые витамины (С, витамины группы В, Р и PP) участвуют в построении коферментов и входят в состав различных ферментных систем. В настоящее время таких ферментных систем, катализирующих различные биохимические реакции и составляющих сущность обмена веществ, обнаружено более 100.

В группу витаминов входят также близкие по свойствам вещества, которые выделены значительно позже, они названы «вита-миноподобные», имеют такие же буквенные обозначения, как и витамины (U, H, F, N и др.).

Таблица 24.1. Жирорастворимые витамины

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			растительные	животные
Ретинол Ретиналь ^р 13-цис-Рети-новая кислота [*]	Витамин А [*]	Антиксерофтальмический	Не встречаются	Печень морских рыб и животных, яичный желток, рыбий жир, сливочное масло
β-Каротин ^р	Провитамин А ^р	Антиксерофтальмический и антиоксидантный	Морковь, свекла, шиповник, абрикос, облепиха, зеленый лук, сладкий перец, шпинат, крыжовник, смородина, дыня, персики, абрикосы	Не встречаются
Эргокальци-ферол Колекальци-ферол	Витамин D ₂ [*] Витамин D ₃ [*]	Антирахитический	Не встречаются	Сливочное масло, яичный желток, печень морских рыб и животных, кета, икра, сливки, сметана
Витамин Е	Витамин Е [*]	Антиоксидантный и антистерильный	Злаковые грубого помола, растительное масло, гречневая и овсяная крупа, бобовые (фасоль, горох, соя, бобы), орехи	Печень, яйца, жирная рыба
Нафтохиноны Фитоменадион Менахинон ^р	Витамин К Витамин К ₁ [*] Витамин К ₂ ^р	Антигеморрагический	Листовые овощи, цветная капуста, шпинат, кабачки, кукурузное масло, томаты, свекла, картофель, морковь, апельсины, бананы, персик	Говяжья печень, сыр, молоко, яйца

Таблица 24.2. Водорастворимые витамины

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			растительные	животные
Аскорбиновая кислота	Витамин С [*]	Антицинготный и антиоксидантный	Шиповник, хвоя, черная смородина, облепиха, капуста, цитрусовые, укроп, петрушка, щавель, шпинат, картофель, зеленый лук, сладкий перец	Небольшое количество в печени, мозге, мясе
Тиамин Кокарбоксилаза	Витамин В ₁ [*] Кофермент витамина В ₁ ^р	Антиневритический и антиоксидантный	Хлеб грубого помола, гречневая, овсяная и пшеничная крупы, рис необработанный, бобовые (горох, фасоль, соя, бобы), картофель, капуста, дрожжи	Печень, свинина и телятина, небольшое количество в молоке и молочных продуктах
Рибофлавин Флавинмононуклеотид Флавинаденина динуклеотид	Витамин В ₂ [*] Коферменты витамина В ₂ : флавинмононуклеотид; флавинадениндинуклеотид	Стимулятор роста	Гречневая, овсяная крупы, хлеб, шпинат, капуста, горох, дрожжи	Мясо, рыба, печень, сердце, яйца, молочные продукты
Пиридоксин Пиридоксаль фосфат Приридоксамин	Витамин В ₆ [*] о	Антидерматический и антиневротический	Дрожжи, неочищенные зерна злаковых культур, картофель, гречневая, пшеничная крупы, фасоль	Печень, мясо, рыба, яичный желток, молоко

Название	Условное обозначение	Специфический эффект	Источники происхождения	
			растительные	животные
Цианокобаламин Кобамамид Метилкобаламид	Витамин В ₁₂ * Активные формы	Антианемический	Не встречаются	Печень, почки, мясо, рыба, морепродукты, яичный желток, сыр
Фолиевая кислота	Витамин В ₉ ^р	Антианемический	Мука грубого помола, гречневая, овсяная, пшеничная крупы, бобовые: соя, фасоль, зеленый лук, грибы, капуста цветная	Печень, молочные продукты, сыр, икра рыб
Никотиновая кислота Никотинамид	Витамин РР ^р или В3	Антипеллагри-ческий и антиатеросклеротический	Хлеб грубого помола, бобовые: соя, фасоль, горох, сладкий перец, томаты, орехи, грибы	Печень, почки, сердце, мясо, рыба
Биофлавоноиды Гесперидин Эриодиктин Рутин* Кверцетин и др.	Витамин Р*	Регулирующий проницаемость сосудов и антиоксидантный	Шиповник, цитрусовые, орехи, черная смородина и рябина, зеленые листья чая	Не встречаются
Пантотеновая кислота ^р	Витамин В ₅ ^р	Антидерматический	Дрожжи, бобовые: горох, фасоль, капуста, зерновые культуры	Печень, почки, икра рыб, яичный желток
Пантогамовая кислота ^р	Витамин В ₁₅ ^р	Антигипоксический и липотропный	Рисовые отруби, дрожжи, орехи, абрикосы	Бычья кровь, печень

24.1. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

24.1.1. Витамин А

Витамин А* называют витамином роста или антиксерофтальмическим фактором. Известно значительное число соединений, относящихся к витаминам группы А, которые существуют также в виде стереоизомеров, но только некоторые из них обладают биологической активностью. Важнейшими среди них являются три формы: ретинол А, ретиналь А₁ и ретиноевая кислота А₂. Недостаток витамина в пище приводит к замедлению роста, снижению массы тела, общему истощению организма, специфическим поражениям слизистых оболочек и кожных покровов. При авитаминозе развивается ксерофтальмия, проявляющаяся сухостью и изъязвлением роговицы глаза, нарушается сумеречное видение предметов (гемералопатия - куриная слепота), а при недостатке витамина А* заживление ран протекает очень вяло. Витамин А* необходим для образования зрительного пурпура родопсина (светочувствительного пигмента), который входит в состав палочек сетчатки глаза - рецепторов, обеспечивающих сумеречное зрение. Он оказывает значительное влияние на обмен липидов, участвует в синтезе гликопротеидов мембран эпителиальных клеток. Играет важную роль в метаболизме гликопротеинов и глюкозаминогликанов, необходимых для нормального функционирования эпителия слизистых оболочек и кожи. При дефиците витамина А* уменьшается содержание лизоцима в сыворотке крови, понижается активность лейкоцитов. Средняя суточная потребность в витамине А* составляет 0,001 г или 3300 МЕ. Во время беременности, в период грудного вскармливания, при тяжелых физических нагрузках и авитаминозе дозу увеличивают в 2-3 раза. Каротин, являющийся провитамином А, представляет растительный пигмент, содержащийся в моркови, помидорах, зеленом луке и красном перце. В процессе гидролиза каротина, который происходит в печени и кишечнике, образуется витамин А*. Для превращения каротина необходимо присутствие в пище жиров, облегчающих его всасывание.

Кроме гиповитаминоза и авитаминоза витамин А* применяют при заболеваниях кожи (псориазе), ожогах, трофических язвах и других заболеваниях, связанных с нарушением

эпителизации. Его используют в комплексном лечении заболеваний: ЖКТ (хронические энтериты, энтероколиты), при гепатитах, глазных болезнях, во время беременности и в период лактации.

Лекарственные средства, обладающие А-витаминной активностью, - ретинола ацетат* и ретинола пальмитат*. Выпускают циклический ацитретин (неотигазон*). Лекарственные средства, содержащие каротин, - бета-каротин*, веторон*.

24.1.2. Витамин D

Витамин D называют антирахитическим витамином. Основное его значение для организма состоит в регулирующем влиянии на минеральный обмен. Биологически активными формами витамина D считают две формы: D₂ и D₃ (эргокальциферол, холекальциферол, а также продукты дальнейшего их окисления в организме - дигидроэргокальциферол, кальцитриол, 23, 25-дигидроэргокальциферол и др.). Паратгормон и кальцитонин контролируют участие витамина D в обмене кальция и фосфора, способствуя всасыванию их в кишечнике и накоплению в костной ткани. Для активации витамина D необходим солнечный свет (ультрафиолетовый компонент) и нормальный уровень активности гидроксилаз в печени и почках. Заболевания органов уменьшают синтез активных форм витамина D. Дефицит витамина D в детском возрасте приводит к задержке закрытия родничка, прорезывания зубов, деформации костей позвоночника, мышечной слабости, в дальнейшем развивается рахит. Недостаточность витамина D у взрослых развивается редко и проявляется развитием остеопороза и остеомалации. Средняя суточная потребность в витамине D составляет 1000 МЕ. При недостаточности витамина D в детском возрасте дозу можно увеличивать до 10 раз. Его применяют для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза; гипокальциемии, остеопороза, остеомалации; заболеваний костей, связанных с нарушением кальциевого обмена, псориаза, волчанки кожи и др.

Лекарственные средства, обладающие D-витаминной активностью: альфакальцидол, аквадетрим*, видехол*, эргокальциферол, колекальциферол (вигантол*), кальцитриол, оксидевит*, диоксивит*. Витамин D₃ входит в состав комплексных препаратов для лечения остеопороза различного генеза: Кальцецин адванс*, Кальций-D₃ Никомед*, Кальций-D₃ Никомед форте*, для лечения псориаза Дайвонекс*, Дайвобет* (содержат кальцитриол).

24.1.3. Витамин E

Витамин E* называют антистерильным, поскольку способствует сохранению беременности, и антиоксидантным витамином. Ряд природных веществ обладает свойствами витаминов, объединенных под общим названием токоферолы. Наибольшей биологической активностью обладает вещество α-токоферол. Он необходим для нормального функционирования мембран эритроцитов, миокарда, скелетных мышц. Ему принадлежит основная роль в поддержании стабильности мембран клетки и субклеточных структур. Антиоксидантные свойства витамина E обусловлены способностями инактивировать свободные радикалы, которые инициируют перекисное окисление липидов, повреждают мембраны и субклеточные структуры; экранировать жирные кислоты мембранных липидов от воздействия свободных радикалов и тем самым тормозить перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот. Витамин также участвует в обмене селена, в качестве кофермента, необходимого глутатионпероксидазе. Глутатионпероксидаза - важнейший фермент, который обеспечивает защиту мембран от разрушающего действия пероксидных радикалов. Дефицит витамина E вызывает мышечные нарушения; уменьшается содержание калия, магния и повышаются концентрации натрия, хлора, что приводит к дистрофии мышц с пролиферацией соединительной ткани. Снижается также проницаемость мембран для ионов кальция. Витамин E обеспечивает включение метионина в белки, предохраняет от окисления витамин A, участвует в образовании спермы. Он обеспечивает

имплантацию яйцеклетки к слизистой оболочке матки и последующее ее развитие. Участвует также в нормализации углеводного и жирового обмена. Средняя суточная потребность в витамине Е составляет 0,008-0,01 г смеси природных токоферолов. В норме содержание его в сыворотке крови составляет 8-12 мг/л.

Применяют витамин Е с целью профилактики и лечения гипо-и авитаминоза, бесплодия у мужчин и женщин, для нормального развития и течения беременности. Его используют в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, при мышечной дистрофии, при заболеваниях ЖКТ и печени и при гемолитической анемии.

Лекарственные средства, обладающие Е-витаминной активностью, - токоферола ацетат*, α -токоферола ацетат*.

24.1.4. Витамин К

Витамин К относят к антигеморрагическим факторам (геморрагия-кровотечение). Он частично синтезируется бактериями кишечника, основная часть поступает с пищей. Всасывание происходит при обязательном наличии жира и желчи. Биологическая роль витамина К определена участием его в процессах свертывания крови. Активные формы витамина К (K_1 -филлохинон, K_2 -менахинон, K_3 -менадион) способны связывать кальций и инициировать процессы свертывания крови. Их отсутствие или недостаток в пищевых продуктах или при нарушении их всасывания (желчекаменная болезнь, гепатит) приводит к резкому понижению свертываемости крови и склонности к кровоточивости. Он необходим для синтеза в печени активных форм протромбина (фактора II) и других белков, принимающих участие в свертывании крови (проконвертина, антигемофильного глобулина и фактора X, протеина C, остеокальцина). Он влияет на структурные и функциональные свойства биологических мембран, участвует в регуляции синтеза фактора эластичности сосудов, необходим для синтеза АТФ и креатинфосфата в тканях, повышает активность некоторых ферментов (креатинкиназы, энтерокиназы, амилазы, липазы, аминотрансферазы, щелочной фосфатазы). Средняя суточная потребность в витамине К составляет 0,00007-0,00014 г (70-140 мкг).

Витамин К применяют с целью профилактики и лечения гипо-и авитаминоза, при геморрагическом синдроме, при кровотечениях различного генеза. Его используют при заболеваниях печени и ЖКТ, перед обширными оперативными вмешательствами и при передозировке антикоагулянтов непрямого действия.

Лекарственные средства, обладающие К-витаминной активностью, - фитоменадион, менадиона натрия бисульфит (викасол*).

24.2. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

24.2.1. Витамин В₁

Витамин В₁ в организме играет важную роль. При его недостатке возникают серьезные нарушения различных функций, главным образом нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Он содержит серу и аминогруппу, поэтому его называли тиамином.

В организме человека витамин не синтезируется, некоторое его количество продуцируется кишечной микрофлорой. Тиамин, связываясь с АТФ, превращается в кофермент - дифосфат тиамин (кокарбоксылазу). Он участвует в углеводном, водно-солевом обменах. Витамин В₁ принимает участие в синтезе ацетилхолина, блокирует холинэстеразу, тем самым повышая содержание ацетилхолина. Он улучшает проведение нервного возбуждения в синапсах. Витамин В₁ необходим для поддержания мышечного тонуса внутренних органов и питания энергией тканей, особенно миокарда и скелетных мышц. Он принимает участие в синтезе стероидных

гормонов, а при сахарном диабете выступает как синергист инсулина. При его недостатке образуется кардиотоксический метаболит γ -окси- α (γ -О- α)-кетоглутарат. В организме человека витамин В₁ не накапливается и при избыточном поступлении выделяется с мочой. Средняя суточная потребность витамина В₁ составляет 0,002 г, лечебная доза выше во много раз и может достигать 0,01-0,05 г/сут.

Помимо профилактики и лечения гипо- и авитаминозов, лекарственные средства на основе витамина В₁ применяют при дистрофии миокарда различного генеза, сердечных аритмиях, заболеваниях центральной и периферической нервной системы, при структурно-функциональных нарушениях ЖКТ, в период беременности и грудного вскармливания, при тяжелой физической нагрузке и экстремальных состояниях.

Лекарственные средства, обладающие В₁-витаминной активностью, - тиамин, монофотиамин, бенфотиамин, кокарбоксии-лаза.

24.2.2. Витамин В₂

Витамин В₂ называют рибофлавином; его биологическая роль определена важнейшими коферментами, входящими в состав различных окислительно-восстановительных ферментных систем (флавопротеидов). В кишечнике витамин В₂ фосфорилируется, связываясь с АТФ, превращается в коферменты флавинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид. Он принимает участие в углеводном, жировом обмене, тканевом дыхании, кроветворении (синтезе гемоглобина и эритроцитов). Витамин В₂ играет важную роль в сохранении зрения. При его недостатке появляется светобоязнь, резь в глазах, конъюнктивит и другие воспалительные заболевания глаз. Он поддерживает нормальное состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта, оболочки губ и языка, участвует в синтезе белка, необходим для всасывания железа, витаминов РР и В₆. Средняя суточная потребность витамина В₂ составляет 0,0013-0,0024 г (1,3-2,4 мг). Лечебная доза колеблется от 0,005 до 0,01 г.

Применяют витамин В₂ для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза; при заболеваниях глаз (кератите, конъюнктивите, блефарите), кожных заболеваниях (экземе, трофической язве, зудящих дерматозах). Он входит в комплексную терапию патологических состояний, связанных с гипоксией, инфекцией, и при заболеваниях ЖКТ.

Лекарственные средства, обладающие В₂-витаминной активностью, - рибофлавин, бензафлавин*, флавионат*.

24.2.3. Витамин В₆

Витамин В₆ в организме подвергается фосфорилированию, превращаясь в кофактор многих ферментов. В качестве кофермента витамин В₆ участвует в многочисленных метаболических реакциях, связанных, прежде всего, с процессами обмена аминокислот. Активными являются фосфорилированные формы пиридоксаля, пиридоксина и пиридоксамина, которые принимают участие в регуляции белкового, жирового и обмена гистамина. Он необходим для синтеза никотиновой, ГАМК, арахидоновой кислот, а также для синтеза серотонина, гистидина, пролина, пуриновых и пиримидиновых оснований. Витамин В₆ участвует в транспорте аминокислот и в процессах их превращения, осуществляя декар-бокислирование и переаминирование. Витамин В₆ подготавливает строительный материал для синтеза белков, в частности альбуминов и трансферрина (белок, транспортирующий железо). Средняя суточная потребность в витамине В₆ составляет 0,0018-0,002 г (2 мг). С лечебными целями препарат назначают до 0,1 г/сут.

Применяют витамин В₆ для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза; при нарушении функций нервной системы (парезы, параличи, травмы головного мозга), заболеваниях, сопровождающихся расстройством белкового обмена (тяжелые инфекции и др.). Лекарственные

препараты витамина В₆ находят применение в комплексной терапии туберкулеза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, атеросклерозе, гипохромной анемии, сердечно-сосудистой системы, бронхиальной астме и аллергических заболеваниях.

Лекарственные средства, обладающие В₆-витаминной активностью, - пиридоксин, пиридоксаль фосфат.

24.2.4. Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ - цианокобаламин. Биологическая роль цианоко-баламина, принимающего участие в построении ряда ферментных систем, связана с его коферментными свойствами. Он синтезируется микрофлорой кишечника, для его всасывания необходим внутренний фактор Кастла (гастромукопротеин, который продуцируется обкладочными клетками желудка и представляет глико-пептид). Связываясь с цианокобаламином, он образует комплекс, необходимый для осуществления механизма всасывания в кишечнике. Витамин В₁₂, будучи биохимически инертным, в организме превращается в активные формы: кобамамид, метилкобаламид и 5-дезоксаденозилкобаламин; а с помощью других транспортных белков (транскобаламинов) переносится к органам и тканям. Он участвует в окислительно-восстановительных процессах, стимулирует синтез белка, нуклеиновых кислот, углеводов и улучшает транспорт жиров. Витамин В₁₂ необходим для нормального кроветворения, участвует в пролиферации, дифференциации и созревании эритроцитов. Он восстанавливает фолиевую кислоту в активную форму (тетрагидрофолиевую), необходимую для синтеза ДНК. Витамин В₁₂ стимулирует биосинтез миелина (необходимого нервной ткани), холина (предшественника ацетилхолина, который вовлечен в процессы, связанные с памятью и обучением), метионина, коэнзима А, антиоксиданта глутатиона и янтарной кислоты. Средняя суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 0,000003 г (3 мкг). Во время беременности и в период грудного кормления дозу увеличивают до 4 мкг/сут.

Применяют витамин В₁₂ для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза; при различных формах анемии (гиперхромной, мега-лобластической, гипохромной и др.), при заболеваниях нервной системы, дистрофических изменениях в миокарде, при заболеваниях органов ЖКТ и печени.

Лекарственные средства, обладающие В₁₂-витаминной активностью: цианокобаламин, кобамамид, гидроксикобаламин (окси-кобаламин*).

24.2.5. Витамин В₉

Витамин В₉ (фолиевая кислота, фолацин*) синтезируется в организме человека микрофлорой кишечника. В печени образуется активная форма - тетрагидрофолиевая кислота, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, важнейших компонентов нуклеиновых кислот. Витамин В₉ является переносчиком метильных групп и участвует в синтезе холина, адреналина, гистидина, метионина, креатина, метаболизме никотиновой кислоты, гистамина. Фолиевая кислота необходима для нормального протекания пролиферативных процессов (разрастание ткани, деление клеток костного мозга). Она стимулирует эритропоэз и способствует всасыванию железа. В период беременности способствует формированию нервной системы плода. Средняя суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 0,0002 г (200 мкг), для беременных 400 мкг.

Витамин В₉ применяют для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза, при различных формах анемий и лейкопении; в комплексной терапии хронических заболеваний онкологических, неврологических, гастроэнтерологических и при лечении больных туберкулезом.

Лекарственные средства, обладающие В₉-витаминной активностью: фолиевая кислота, кальция фолинат (лейковорин кальция*).

24.2.6. Витамин РР

Витамин РР (ниацин*, никотиновая кислота) в неизменном виде всасывается из кишечника. В организме она образуется из триптофана. Биологическая роль витамина связана с включением его в состав коферментов, участвующих практически во всех видах обмена, в том числе и энергетическом. В печени витамин РР превращается в активные коферменты: никотинамидадениндинуклеотид и никотинамидадениндинуклеотидфосфат, которые участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тканевом дыхании и превращении энергии в клетках, транспорте водорода и фосфора в организме. Витамин РР принимает участие в липидном, белковом и углеводном обмене, метаболизме пурина и аминокислот. Он улучшает трофику тканей, способствуя их регенерации; увеличивает просвет сосудов, их проницаемость, снимает спазмы, повышает фибринолитическую активность крови, освобождает из эндотелия брадикинин и активатор плазминогена. При атеросклеротических поражениях витамин РР тормозит образование и поступление в кровь из жировой ткани триглицеридов и свободных жирных кислот. Средняя суточная потребность в витамине РР составляет 0,014-0,028 г (14-28 мг). Лечебные дозы никотиновой кислоты значительно увеличивают до 1 г (разовая) и до 3 г (суточная) при лечении атеросклероза и при отсутствии побочных эффектов.

Лекарственные формы витамина РР применяют с целью профилактики и лечения гипо- и авитаминоза, при вяло заживающих ранах, язвах, инфекционных заболеваниях и отравлениях, при заболеваниях ЖКТ и печени, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, протекающих с явлениями гипоксии. Широкое применение витамин нашел для профилактики и лечения атеросклероза.

Лекарственные средства, обладающие РР-витаминной активностью: никотиновая кислота (эндурацин*, ниацин*), никотинамид.

24.2.7. Витамин Р

Витамин Р относят к биофлавоноидам; активные формы - рутин, кверцетин. Биофлавоноиды стабилизируют основное вещество соединительной ткани путем ингибирования гиалуро-нидазы, которая разрушает межклеточное вещество. Снижается проницаемость сосудистой стенки и уменьшается ломкость капилляров. Витамин Р обладает гипотензивным действием; способствует проникновению витамина С внутрь клеток, переводя ее в монодегидроаскорбиновую кислоту, с которой участвует в окислительно-восстановительных процессах. Средняя суточная потребность в витамине Р составляет 0,001-0,002 г, с лечебной целью дозу увеличивают до 0,02-0,05 г.

Кроме гипо- и авитаминозов, витамин Р применяют при повышенной проницаемости капилляров, при заболеваниях сосудистой системы (тромбофлебиты, геморрой), отеках различного генеза. Его также назначают при ургентных состояниях (травмы, обморожения).

Лекарственные средства, обладающие Р-витаминной активностью: рутозид (рутин*), дигидрокверцетин (кверцетин*).

24.2.8. Витамин С

Витамин С - аскорбиновая кислота, антицинготный фактор. В организме он не синтезируется, а при поступлении с пищей превращается в дегидроаскорбиновую кислоту. Витамин С участвует в транспорте водородных ионов, окислительно-восстановительных процессах, в углеводном и жировом обменах. Необходим для осуществления функций эндоплазматического ретикулаума клеток, обеспечивает окисление глюкозы, синтез гликогена, альбумина, проколлагена и

коллагена, протромбина, стероидных гормонов, норадреналина и адреналина. Витамин С облегчает всасывание железа из кишечника и включение его в гем. Он нормализует проницаемость капилляров, обеспечивает активное протекание процессов регенерации тканей, обезвреживает токсические вещества и улавливает активные свободные кислородные радикалы и инактивирует их. Кроме этого он восстанавливает окисленную форму витамина Е и поддерживает его необходимую концентрацию в мембранах клеток. Витамин С принимает участие в образовании антител, синтезе интерферонов, повышает фагоцитарную активность, что усиливает сопротивляемость организма к различным инфекциям и нормализует иммунные процессы. Средняя суточная потребность в витамине С составляет 0,05 г (50 мг). Лечебные дозы аскорбиновой кислоты могут достигать 2 г/сут. Следует помнить, что длительное применение больших доз аскорбиновой кислоты (более 1 г) может способствовать развитию нежелательных симптомов: повышение концентрации глюкозы в крови и моче, развитие мочекаменной болезни и др.

Витамин С (аскорбиновую кислоту) применяют для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза, при нарушениях кроветворения, при заболеваниях сердца, печени, легких. Как противовоспалительное и капилляроукрепляющее средство его используют при инфекционных и аллергических заболеваниях; при заболеваниях, связанных с нарушением трофики и репаративными процессами (язвы, раны и т.д.), при отравлениях. Лекарственные средства, обладающие С-витаминной активностью: аскорбиновая кислота.

24.3. ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

Витаминоподобные средства: Витамин U* (S-метилметионин-сульфония хлорид*), В₅ (пантотеновая кислота^р), В₁₁ (карнитин), В₁₃ (оротовая кислота), В₁₅ (пантогамовая кислота^р, кальция пангамат), N (липовая кислота*, липамид*, тиоктовая кислота), F (смесь эфиров линолевой и линоленовых кислот). Лекарственные препараты на основе витаминоподобных препаратов нашли широкое применение в комплексной терапии многих заболеваний. Витамин U применяют при заболеваниях ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, дуоденитах и других расстройствах кишечника), витамины В₅, Н, N, F усиливают регенеративные процессы, что послужило основанием для их широкого использования в дерматологической практике.

Лекарственные средства, обладающие витаминоподобной активностью: Декспантенол (Д-Пантенол*, Пантодерм*), Бепантен плюс*, Кальция пантотенат, Левокарнитин (Карнитен*, Элькар*), Тиоктовая кислота (Тиогамма*, Тиоктацид 600Т*) и др.

24.4. ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ

Витаминные препараты, полученные из растительного сырья, обогащают организм человека витаминами, повышают его защитные силы, увеличивают выносливость при экстремальных нагрузках, способствуют сбалансированной работе всех систем органов и ускоряют заживление ран, язв, трещин. Наиболее распространенные лекарственные препараты растительного происхождения: масло шиповника*, сироп из плодов шиповника, каротолин*, масло облепихи*, различные витаминные сборы, витаминные чаи и соки (морковные, капустные).

Витаминные препараты животного происхождения представляют продукты и вытяжки из органов животных: Витагепат, Гепавит, Сирепар, Комполон, Антианемин. Рыбий жир выпускают по 50, 100, 150, 200 или 250 мл во флаконах оранжевого стекла. Жирное масло вырабатывается из печени тресковых рыб: трески атлантической, трески балтийской, пикши, путассу северной или печени макроруса тупорылого. В 1 г препарата содержится от 350 МЕ витамина А и от 50 МЕ витамина D.

24.5. ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Поливитаминные препараты классифицируют в зависимости от дозы витаминов в лекарственной форме на детские и взрослые, а по количеству содержащихся в них витаминов их можно разделить на препараты, содержащие от 2 до 4 необходимых витаминов и применяемые при определенной патологии: аскорутин* содержит витамины С и Р, аевит* (витамины А, Е), аекол* (витамины А, Е, К), мильгамма* (витамины В₁, В₆), неуроксин[®] (витамины В₁, В₆, В₁₂), тетравит* (витамины В₁, В₂, Р, С); и препараты, содержащие от 10 до 12 сбалансированно подобранных витаминов: декамевит*, ундевит*, аэровит*, гендевит*. Такие витаминные препараты называют комплексными, их используют при полигиповитаминозах, связанных с нарушением всасывания и усвоения в организме целого ряда витаминов, а также при экстремальных, психоэмоциональных и физических нагрузках.

24.5.1. Витаминно-минеральные комплексы

Витаминно-минеральные комплексы содержат многокомпонентные смеси витаминов с макро- и микроэлементами: витрум*, дуовит*, компливит*, супрадин*, центрум*, юникап М и Т - новая формула* и др. Их иногда называют мультивитаминными препаратами. Добавление минеральных веществ (Zn, Cu, Ca, Fe, Mn, Mg), участвующих в многочисленных процессах метаболизма и обеспечивающих нормальное функционирование органов и систем человека, значительно повысило эффективность фармакотерапевтического действия мультивитаминных препаратов для профилактики и лечения различных патологических процессов.

24.5.2. Детские витаминные препараты

Детские витаминные препараты дозируют в зависимости от возраста и выпускают в специальных лекарственных формах. Это капли, жевательные таблетки и пастилки, сиропы, шипучие таблетки. Обычные таблетки для детей имеют специальную форму в виде зверушек или яркую окраску. Они также имеют другие классификации в зависимости от возраста (для грудных детей; от 2 до 4 лет; от 4 до 10 лет; для подростков) и фармакотерапевтическую классификацию: витамины для профилактики рахита, кариеса, для стимуляции кроветворения, для повышения резистентности организма к инфекциям и др. Наиболее распространенными препаратами являются мультивитаминный сироп по 100 мл Пиковит* для детей с 1 года до 14 лет, пастилки Пиковит* и Пиковит Д* без сахара для детей старше 4 лет, жевательные таблетки Пиковит Плюс[®] для детей старше 5 лет и пастилки Пиковит Форте* для детей старше 7 лет; Мульти табс-Бэби* с 1 года до 4 лет, Мульти-табс Малыш*, Мульти-табс Юниор* для детей старше 4 лет, Мульти-табс Тинейджер*, комплекс Мульти-табс Иммуно Кидс[®], содержащий полезные пробиотические лактобактерии; жевательные таблетки Джунгли* и Джунгли с минералами* для детей старше 4 лет, Витрум Бэби*, Витрум Кидс*, Витрум Юниор*, Биовиталь[®]. Для детей среднего и старшего школьного возраста выпускают мультивитаминный сироп, таблетки Санасол*. Компливит-актив*, предназначенный детям и подросткам в возрасте от 7 до 18 лет.

24.5.3. Витаминно-минеральные комплексы целенаправленного применения

Большинство жизненно важных витаминов, незаменимых микро- и макроэлементов (микронутриентов) содержатся в продуктах питания. К сожалению, далеко не всегда продукты питания могут обеспечить физиологическую потребность организма суточными нормами необходимых микронутриентов. Возникают моменты, когда их количество недостаточно или они отсутствуют в пищевых продуктах, или в организме могут нарушаться процессы всасывания, усиливаться их метаболическая биотрансформация, но чаще возникает увеличение потребности в них.

Для беременных и кормящих женщин рекомендуют препарат Элевит Пронаталь, который содержит 12 основных витаминов, 4 минеральных вещества и 3 микроэлемента для компенсации повышенной потребности будущей матери в витаминах и минералах. Препарат обеспечивает полноценное развитие плода и рождение здорового ребенка, уменьшает вероятность возникновения тошноты, рвоты и головокружений, снижает риск развития анемии и появления судорог. В период подготовки к беременности, во время вынашивания ребенка и на этапе грудного вскармливания рекомендуют Витрум Пренатал*. Препарат способствует предупреждению развития анемии, зубного кариеса, уменьшению явлений токсикоза и снижает риск возникновения инфекционных заболеваний. У женщин, получающих витамины и минералы во время беременности Витрум Пренатал форте*, Мульти-табс Перинатал*, реже рождаются дети с задержкой внутриутробного развития, повышается содержание полезных микро- и макроэлементов в грудном молоке. Мультипродукт для беременных* - комбинированный препарат, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав витаминов и минеральных веществ, являющихся важными факторами метаболических процессов. Компливит «мама» для беременных и кормящих женщин* - комбинированный поливитаминный препарат, содержащий 11 витаминов и 7 микро- и макроэлементов. Прегнавит[®] - комбинированный поливитаминный препарат, содержащий 11 витаминов, дикальция фосфат и железа фумарат. В период беременности он выполняет защитную функцию по отношению к действию тератогенных факторов, вызывающих врожденные внешние уродства плода. Мадонна[®] - коктейль для женщин до, во время и после беременности. Он содержит 13 витаминов и 10 минералов; уменьшает риск прерывания беременности, снижает частоту возникновения и тяжесть протекания токсикозов, улучшает качественный состав грудного молока. Разработан препарат ведущими отечественными специалистами в области витаминов и минеральных веществ с учетом особенностей питания женщин России. В данный перечень можно добавить препараты Мультицентрм матерна[®], ПрегнаКеа*, Фемилак[®], Флоравит Пренатал[®], Центрум Пронаталь[®] и др.

24.5.3.1. Эффективность применения витаминно-минеральных комплексов общеукрепляющего и тонизирующего действия для повышения жизненного тонуса на фоне стрессовых ситуаций

Для улучшения общей сопротивляемости организма, в период выздоровления после болезни, в случае переутомления или при состояниях стресса показан Геримакс Женьшень*. Комплекс оказывает стимулирующее действие на ЦНС, повышает умственную и физическую работоспособность. Препарат рекомендуют во время повышенных умственных и физических нагрузок, при физическом переутомлении, для повышения физической выносливости у спортсменов, для повышения сопротивляемости организма к инфекциям, при вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, при астенических состояниях в период выздоровления, для ускорения процесса восстановления после перенесенных тяжелых заболеваний и хирургических операций. Биоактив витамины[®] - три источника бодрости, в его состав входит спирулина платенсис, обогащенная органическим селеном, морская водоросль ламинария японская и витаминный комплекс. Препарат является дополнительным источником органического селена и органического йода. Препарат удовлетворяет потребность организма в витаминах, обладает общеукрепляющим действием, восполняет дефицит йода в организме, нормализует функции щитовидной железы, выводит из организма соли тяжелых металлов, радионуклиды и токсины различного происхождения; обладает сильным антиоксидантным действием, замедляет процессы старения клеток, уменьшает риск развития атеросклероза, стенокардии, укрепляет стенки кровеносных сосудов, нормализует деятельность нервной системы, улучшает мыслительные процессы и память, повышает физическую активность, обеспечивает иммунную

защиту организма, улучшает состояние кожных покровов, волос и ногтей, способствует нормализации кишечной микрофлоры. В качестве общеукрепляющего и седативного средства при длительных перегрузках и напряжениях, при анемических состояниях применяют Биовиталь[®]. ВИТА баланс 2000[®] содержит сбалансированный, ежедневно необходимый взрослому человеку набор витаминов, микроэлементов и других питательных веществ. В составе ВИТА баланс 2000[®] двадцать видов специально подобранных трав, поливитаминно-минеральный комплекс. Препарат содержит необходимые аминокислоты, лецитин, рутин, проантоциани-дины, гесперидин, РНК, ДНК, биофлавоноиды, бетаина хлорид, спирулин, планктон, алоэ вера, чернику, мяту перечную, лак-тобактерии, 72 минерала. Препарат эффективно усваивается, улучшает обмен веществ и не оказывает токсического действия. АлфаВИТ эффект и АлфаВИТ биоритм[®] предназначены для людей, ведущих активный образ жизни. В период интенсивных физических и умственных нагрузок они компенсируют повышенный расход витаминов и минералов. Они представляют идеально подобранные комплексы, улучшают настроение, повышают активность; нормализуют сон, отдых становится полноценным, восстанавливается ритм жизни. Теравит антистресс[®] содержит поливитамины и мультиминералы с экстрактами гинкго билоба и женьшеня. Антистрессовый витаминно-минеральный комплекс Витастресс[®] - отечественный препарат, разработанный специально для повышения уровня сопротивляемости организма к стрессовым ситуациям и неблагоприятным воздействиям внешней среды. Витаминно-минеральный комплекс Виталамин содержит ламинарию японскую, самый богатый микроэлементами вид бурых водорослей, и шиповник.

24.5.3.2. Эффективность применения витаминно-минеральных комплексов для снижения риска нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа

У больных сахарным диабетом 2-го типа часто наблюдают дефицит микроэлементов, особенно в организме не хватает хрома, цинка, марганца и селена. У некоторых больных наблюдают отклонения в обмене витаминов, особенно тех витаминов, которые участвуют в метаболическом обмене углеводов, в активации транс-кетолазы, необходимой для обезвреживания токсичных продуктов распада сахаров. У таких больных выявили недостаток витаминов А, С, В₁, В₆, Е, РР, особенно часто низки значения концентраций витаминов В₁, В₆ и С. Для оптимизации витаминно-минерального баланса необходимо пациентам постоянно (пожизненно) принимать специально подобранные витамины и минералы Витамин для больных диабетом, АлфаВИТ диабет. Прием витаминно-минерального комплекса улучшает состояние больных, снижает риск возникновения осложнений сахарного диабета и повышает качество жизни пациентам. Для лечения всех стадий диабетической нейропатии необходима компенсация дефицита витаминов группы В. Лечебный эффект достигают высокими дозами витаминов, для чего подходит препарат Мильгамма композитум[®]. Новый российский витаминно-минеральный комплекс для больных диабетом Флавоксин[®] содержит необходимые витамины группы В, аскорбиновую и фолиевую кислоты с добавлением цинка, хрома, магния и таурина. У больных сахарным диабетом нормализуется сон, снижается риск развития осложнений, улучшается самочувствие.

Витаминно-минеральные комплексы для мужчин Мультипродукт для мужчин[®], Метаболин для мужчин считают универсальными стимуляторами для усиления обмена веществ. Улучшая общее физическое самочувствие, они активизируют обменные процессы в организме, ускоряют распад жиров и увеличивают мышечную массу.

Витамины для осени и зимы являются парафармацевтической продукцией на основе натуральных растительных компонентов для восполнения недостатка витаминов, профилактики авитаминозов, иммунодефицитных состояний и для повышения иммунной защиты организма в зимне-весенний период. Витамины для зимы, Витамины для осени содержат уникальные серосодержащие аминокислоты, которые повышают уровень иммунной защиты организма,

вливают на содержание интерферона, лизоцима, иммуноглобулинов и комплемента, а также обладают выраженным противовирусным, антибактериальным, антисептическим, фитонцидным и противовоспалительным действием.

Для снижения утомляемости глаз при зрительном напряжении, для повышения остроты зрения, снижения светобоязни, жжения и ощущения «песка в глазах» и для устранения отечности век используют глазные витаминные препараты. ВИТАМИНЫ для глаз - биологически активная добавка (БАД) к пище, обладает общеукрепляющим, адаптогенным, противовоспалительным, трофическим действием, способствует поддержанию функций зрительного аппарата. Дополнительный источник витаминов С, Е и рутина. Они эффективны при перенапряжении и зрительном утомлении при работе с компьютером, телеэкраном, при длительном чтении, при ношении контактных линз, повышенной утомляемости глаз, при заболеваниях глаз, в том числе блефароконъюнктивите, пресбиопии, астигматизме, начальной стадии катаракты, вторичной хориоретинальной дистрофии, миопии. Препарат для улучшения зрения ФОКУС содержит стандартизированный экстракт черники, каротиноиды, витамины и минералы.

24.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ

Для эффективного воздействия на патофизиологические процессы и для рационального использования поливитаминных препаратов следует учитывать возможный синергизм и антагонизм во взаимодействиях между витаминами, а также отдаленные последствия влияния отдельных витаминов на биохимические процессы в организме человека. При одновременном применении витаминов с другими лекарственными средствами необходимо учитывать все нежелательные реакции, которые могут возникнуть. При одновременном применении витаминов с антацидами нарушается всасывание витаминов. При одновременном назначении с витамином С нарушается всасывание оральных контрацептивов. При одновременном применении нитратов и нитритов с витамином А повышается внутричерепное давление. При применении витамина В₁ одновременно с антибактериальными препаратами пенициллинового ряда и аминогликозидами образуются неактивные метаболиты. Необходимо помнить, что многие витамины нельзя вводить одновременно в одном шприце (витамин В₁ с В₆ и В₁₂ или витамин В₁₂ с РР).

Препараты

Безрецептурный отпуск

Ретинол (*Retinol*). Синонимы: Витамин А*.

Форма выпуска: драже по 0,001 г, ампулы по 1 мл, содержащие 25 000, 50 000 и 100 000 МЕ. Витамин Е.

Форма выпуска: 50% масляного раствора в капсулах по 0,1 и 0,2 мл; 5, 10, 30% растворы в масле во флаконах по 10, 25 и 50 мл для приема внутрь и 5, 10, 30% растворы в масле в ампулах по 1 мл для внутримышечных инъекций.

Эргокальциферол (*Ergocalciferolum*). Синонимы: Витамин Д₂*.

Форма выпуска: драже по 500 МЕ, капсулы, содержащие масляный раствор, 500 и 1000 МЕ, ампулы по 1 мл, содержащие раствор в масле, 25 000, 50 000 и 200 000 МЕ.

Фитоменадион (*Phytomenadionum*).

Синонимы: Витамин К*.

Форма выпуска: 10% масляного раствора в капсулах по 0,1 мл. Тиамин (*Thiaminum*). Синонимы: Витамин В¹.

Форма выпуска: таблетки по 0,002; 0,005; 0,01 г; ампулы 2,5, 5% растворы по 1 мл.

Рибофлавин (*Riboflavinum*). Синонимы: Витамин В₂¹.

Форма выпуска: таблетки по 2 и 5 мг, 1% раствор в ампулах по 1 мл и глазные капли по 10 мл. Пиридоксин (*Pyridoxinum*). Синонимы: Витамин В₆¹.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 г; ампулы, содержащие 0,005 и 0,01 г.

Цианокобаламин (*Cyanocobalaminum*). Синонимы: Витамин В₁₂¹.

Форма выпуска: 0,003, 0,01, 0,02 и 0,05% растворы в ампулах по 1 мл.

Аскорбиновая кислота (*Acidum ascorbinicum*). Синонимы: Витамин С¹.

Форма выпуска: драже, таблетки по 0,025, 0,05, 0,1 г; 5 и 10% растворы в ампулах по 1 и 2 мл.

Никотиновая кислота (*Acidum nicotinicum*). Синонимы: Витамин РР¹.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г; 0,1% растворы в ампулах по 1 мл.

АНТИОКСИДАНТЫ

Антиоксидантами называют средства, ингибирующие перекисное окисление липидов, стабилизирующие структуру и функции мембран клеток и создающие оптимальные условия для гомеостаза клеток и тканей при самых разнообразных чрезвычайных воздействиях патогенных факторов на организм. Именно поэтому их широко применяют при лечении многих заболеваний и для защиты пищевых продуктов и лекарственных препаратов от окисления кислородом. При любых чрезмерных воздействиях на организм факторов психической, физической и химической природы происходит увеличение перекисного окисления липидов, которое является пусковым механизмом мембранной патологии.

Увеличение перекисного окисления липидов и образование радикалов происходит в результате повреждающего влияния на белки и липиды мембран, например, при ионизирующих излучениях, токсическом действии эндогенных и экзогенных веществ, гипоксии, атеросклерозе, ишемии и инфаркте миокарда. Перекисное окисление липидов возрастает при многих заболеваниях, поэтому его можно считать универсальным патологическим мембранным процессом, к которому наиболее чувствительны плазматические мембраны, мембраны митохондрий, микросом.

Общие признаки мембранной патологии, вызванной увеличением перекисного окисления липидов являются:

- Повышение гидрофильности мембран, вследствие чего увеличивается их проницаемость для ионов кальция и других ионов.
- Разобщение процессов дыхания и фосфорилирования.
- Нарушение ферментных функций.
- Ослабление связи фосфолипидов со структурными и рецепторными белками мембран.
- Инактивация тиоловых ферментов, SH-групп аминокислот, белков.
- Повреждение ДНК.
- Набухание и лизис мембран, в частности лизосом, и выход из них фосфолипаз и других гидролитических ферментов, вызывающих нарушение клетки.

Таким образом, выраженное длительное усиление перекисного окисления липидов приводит к уменьшению детоксикации эндогенных веществ и ксенобиотиков, дистрофии, а затем к гибели клеток и инфаркту ткани.

При классификации антиоксидантов учитывают механизм их действия и показания к применению. В результате антиоксиданты можно разделить на два класса: антиоксиданты, применяемые для стабилизации различных веществ и имеющие прямой механизм торможения ферментативного перекисного окисления, и антиоксиданты, применяемые для профилактики и лечения заболеваний с чрезмерным перекисным окислением липидов.

25.1.1. Антиоксиданты для стабилизации различных веществ

В процессе приготовления лекарственных препаратов для инъекций с целью предупреждения их окисления используют фенол или его производные, содержащие метоксигруппу. Для стабилизации мазей, кремов, лосьонов применяют эвгенол и изоэвгетол, эфирные масла, органические соединения серы, аминокислоты.

25.1.2. Антиоксиданты прямого действия

Они ингибируют свободные радикалы *in vitro* и *in vivo*, восстанавливая их в стабильную форму за счет отдачи водорода. Типичным представителем антиоксидантов является витамин Е. Его молекулы встраиваются в липидные слои мембран и прямо гасят свободные радикалы, уплотняют структуру мембран и таким образом защищают их от фосфолипаз. Именно поэтому витамин Е является универсальным стабилизатором структуры мембран. Убихинон (кофермент Q) действует подобно α-токоферола ацетату*. Он является главной составной частью системы дыхательного фосфорилирования и тесно связан с липидами, которые необходимы для гашения супероксиданиона. Эффективными антиоксидантами являются препараты элеутерококка, аралии, а также комбинированные сборы и препараты из различных трав, обладающие антиоксидантной активностью, желчегонным, антитоксическим и тонизирующим эффектами, способные повышать выносливость организма при ишемии и других чрезвычайных состояниях (стрессах).

Помимо витамина Е, антиоксидативной способностью обладает кислота аскорбиновая (витамин С*), витамин Р* и растительные препараты, содержащие биофлавоноиды. Из синтетических препаратов угнетает перекисное окисление липидов пробукол (липо-мал^т). Пробукол в большей степени угнетает окисление и тканевое отложение холестерина, его относят к антиатеросклеротическим средствам (см. тему «Гиполипидемические средства»).

К препаратам смешанного действия, обладающим антиоксидантным, антигипоксантным и мембраностабилизирующим действием, относят мексидол* и эмоксипин^р. Их назначают при нарушениях кровообращения и гипоксии (инсультах, инфарктах миокарда, вегетососудистой дистонии и др.).

Метилэтилпиридинол (Эмоксипин*) усиливает процесс фибринолиза, снижает вязкость и свертываемость крови, способствует улучшению микроциркуляции. Он повышает устойчивость клеток к гипоксии (при инсульте и инфаркте миокарда), нормализует тканевой обмен. Применяют его для защиты сетчатой оболочки глаза при лазеркоагуляции и солнечных ожогах, при внутриглазных кровоизлияниях, глаукоме и других офтальмологических заболеваниях. Показания для применения препарата: острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, стенокардия.

25.1.3. Антиоксиданты косвенного действия

Вещества гасят перекисное окисление косвенно, посредством включения и стимуляции ферментативной биоантиокислительной системы защиты клеток и тканей от чрезмерного перекисного окисления. К ним относят препараты цинка, селена, меди, а также ненасыщенные жирные кислоты (олеиновую, линолевую, линоленовую).

Антиоксиданты применяют в комплексном лечении ишемической болезни сердца, при атеросклерозе, гепатите, аллергических заболеваниях, при снижении иммунитета и интоксикации различными ядами, туберкулезе, ионизирующих поражениях.

Препараты

Список Б

Эмоксипин* (*Emoxipine*).

Форма выпуска: 1% раствор в ампулах по 1 мл. Мексидол* (*Mexidolum*).

Форма выпуска: 5% раствор в ампулах по 2 мл.

БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Название «биогенные стимуляторы» было предложено академиком В.П. Филатовым в конце 1930-х годов. Биологически активные вещества, получаемые из сырья животного и растительного происхождения: экстракт жидкий алоэ*, сок алоэ*, ФиБС*, солкосе-рил*, маточное молочко (апилак*), прополис, мумие^р и др.

Биогенными стимуляторами называют вещества, которые повышают защитные и резистентные свойства организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Они изменяют активность ряда ферментов, влияют на основные виды обмена (углеводный, белковый, жировой) и повышают питание клеток организма, в том числе повышают доставку кислорода тканям. Препараты имеют сложный состав, и механизм их действия до конца не изучен.

В медицине биогенные стимуляторы нашли применение в глазной практике при поражении сетчатки, роговицы, атрофии зрительного нерва, помутнении стекловидного тела. В хирургической практике используют для усиления регенерации при костных переломах, длительно незаживающих ранах и язвах, для ускорения рассасывания рубцов ткани, послеоперационных спаек. Их используют при хронических воспалительных заболеваниях: артритах, радикулитах, миозитах, миалгиях, а также в гинекологической практике. При расстройствах питания в детском возрасте нашло применение маточное молочко.

Уникального средства для повышения адаптации и увеличения резистентности организма в настоящее время не существует в силу различного влияния на органы и системы. Неспецифическую резистентность организма человека можно повысить за счет специальных физических тренировок, сбалансированного полноценного питания и путем активного отдыха.

Препараты

Безрецептурный отпуск

Экстракт Алоэ жидкий* (*Extractum Aloes fluidum*).

Форма выпуска: флаконы по 100 мл; ампулы по 1 мл для инъекций; таблетки по 0,05 г; линимент по 30 и 50 г; сок во флаконах по 100 мл.

Сок Каланхоэ* (*Succus Kalanchois*).

Форма выпуска: ампулы по 10 мл; флаконы по 100 мл.

ФиБС* (*Fibs*).

Форма выпуска: ампулы по 1 мл. Апилак* (*Apilacum*).

Форма выпуска: лиофилизированный порошок; таблетки по 0,01 г; свечи по 0,005 г; мазь 3% 50,0 г; 6% крем. Прополис (*Propolis*).

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г.

Другие формы выпуска: настойка, мазь, аэрозоль. Солкосерил* (*Solcoseryl*).

Форма выпуска: ампула по 2 мл; мазь 20,0 г; гель 5,0 г.

РАЗДЕЛ VII

СРЕДСТВА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ АНТИИНФЕКЦИОННОЕ (ПРОТИВОМИКРОБНОЕ) ДЕЙСТВИЕ

Средства природного и синтетического происхождения, обладающие избирательной и неизбирательной активностью в отношении возбудителей инфекционных заболеваний, называют антиинфекционными. Их применяют для профилактики, лечения инфекционных заболеваний, а также для борьбы с инфекциями вне организма человека. Средства делят на группы: неизбирательные (антисептические, дезинфицирующие) и избирательные (химиотерапевтические). Если микроорганизмы обитают во внутренних средах организма (крови, лимфе, межтканевой жидкости, а также в клетках и органах), то вводимое средство не должно оказывать отрицательного действия на организм человека. Для борьбы с возбудителями инфекционных болезней применяют химиотерапевтические средства избирательного действия, которые относят к наиболее эффективной фармакологической группе этиотропных средств. Инфекционные болезни (от лат. *infectio* - заражение) - группа болезней, характеризующаяся контагиозностью (способностью передаваться от больных к здоровым), наличием инкубационного периода, реакциями инфицированного организма на возбудитель, циклическим течением и формированием постинфекционного иммунитета. Возбудителями инфекционных болезней являются бактерии, спирохеты, вирусы, риккетсии, микоплазмы, прионы и грибы. Болезни, вызываемые гельминтами, насекомыми и клещами, относят к инвазивным или паразитарным. Противопаразитарные средства предназначены для борьбы с одноклеточными паразитами, которые проходят сложный цикл развития (возбудитель малярии), и многоклеточными организмами (черви), паразитирующими в кишечнике или других внутренних органах. Стратегия применения противомикробных и противопаразитарных средств направлена на уничтожение патогенных микроорганизмов и паразитов. Практика их применения зависит от места паразитирования. Непосредственное повреждающее действие на ткани организма хозяина оказывают токсины. Они обладают высокой специфичностью действия, что и обуславливает специфику клинических проявлений болезни. Так, холерный токсин вызывает гиперсекрецию кишечника, токсин ботулизма избирательно действует на периферические нервные окончания; дифтерийный токсин поражает мышцу сердца и надпочечники.

Инфекционные болезни могут быть обусловлены двумя видами микроорганизмов или более. В таких случаях говорят о смешанных инфекциях. Заражения могут произойти одновременно двумя возбудителями либо имеет место присоединение к первоначальной, уже развившейся болезни новой, вторичной. В естественных условиях заражение человека возможно путем реализации четырех типов механизма передачи инфекционных заболеваний: фекально-орального, воздушно-капельного, трансмиссивного и контактного. При кишечных инфекциях возбудители в основном локализованы в кишечнике в течение всего инфекционного процесса или в отдельные его периоды. При инфекциях дыхательных путей возбудитель локализован в слизистых оболочках дыхательных путей (альвеолах, бронхах, зеве), где и развивается первичный воспалительный процесс. Возбудители кровяных инфекций локализуются в основном в лимфе. Инфекции наружных покровов включают болезни кожи и ее придатков, наружных слизистых оболочек (глаз, рта, половых органов), а также раневые инфекционные болезни. Для большинства инфекционных заболеваний характерна цикличность, определенная последовательность развития, нарастание и убывание симптомов болезни. Цикличность течения инфекционных болезней обусловлена в первую очередь закономерностями иммуногенеза. Различают периоды (стадии) развития болезни: инкубационный (скрытый); продромальный (начальный); основные проявления болезни; угасание симптомов (ранний период реконвалесценции); выздоровление (реконвалесценция).

Лечение инфекционного больного должно быть комплексным, проводиться по основным направлениям:

- на основе точного диагноза подобрать препарат, к которому будет наиболее чувствителен возбудитель заболевания.
- раннее начало лечения обеспечивает ограничение распространения инфекции и более быстрое излечение.
- для успеха химиотерапии необходимо создать в крови и очаге поражения высокую терапевтическую концентрацию, поэтому лечение следует начинать с ударных доз.
- для предупреждения развития резистентности (нечувствительности) микроорганизма к химиотерапевтическим средствам их следует принимать через определенное время и в течение 5-7 сут.
- для профилактики болезни и рецидивов необходимо проводить лечебно-профилактические и санитарно-гигиенические мероприятия.

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ

И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Деление антиинфекционных (противомикробных) средств на антисептические и дезинфицирующие довольно условно, так как одни и те же вещества, в зависимости от концентрации, могут быть отнесены в ту и другую группу. Препараты различают еще и по способам применения.

Средства относят к дезинфицирующим, если они предназначены для уничтожения патогенных микроорганизмов в окружающей среде, действуют на них неизбирательно и применяются в высоких концентрациях для обеззараживания предметов ухода за больными, медицинских инструментов, выделений больных, белья, посуды и помещений. Средства относят к антисептическим (от греч. *anti* - против, *septikos* - гнилостный), если они действуют неизбирательно (избирательностью практически не обладают) и вызывают гибель возбудителей инфекционных поражений на кожных покровах, слизистых оболочках, ожоговых и раневых поверхностях, гнойных ранах, фурункулах, в различных полостях тела и применяются наружно в меньших концентрациях.

Все они действуют на большинство микроорганизмов бактерицидно. В результате бактерицидного действия происходит гибель микроорганизмов. При бактериостатическом действии микроорганизмы сохраняют жизнеспособность, но их рост задерживается, прекращается или резко уменьшается их размножение.

Механизм действия различных групп противомикробных средств неодинаков. Одни средства вызывают денатурацию белков микробных клеток, другие - тормозят построение их оболочки или увеличивают проницаемость оболочки, вызывая лизис (от греч. *lysis* - растворение); третьи - угнетают функции РНК и ДНК, и, как следствие, угнетается синтез белка; четвертые - уменьшают активность ферментных систем микроорганизмов (рис. 27.1).



Рис. 27.1. Основные механизмы действия противомикробных средств

27.1. КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИСЕПТИКОВ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Галогенсодержащие соединения: хлорамин Б*, хлоргексидин (амидент*, дезин^а, сенсисепт^а), раствор для инъекций 0,06% натрия гипохлорита*, йода раствор спиртовой*, йодиол*, повидон-йод, йодоформ*, йокс*, раствор Люголя*, галазон (пантоцид*).

Окислители: калия перманганат, пероксид водорода.

Кислоты и щелочи: кислота борная, натрия тетраборат; аммиак.

Альдегиды и спирты: раствор формальдегида* (формалин*), гексаметилентетрамин* (уротропин*), спирт этиловый* (этанол), лизоформ*.

Красители: метиленовый синий*, бриллиантовый зеленый; эта-кридин (риванол*).

Соединения тяжелых металлов: серебра нитрат (ляпис белый*), серебра протеинат (протаргол*), колларгол*, меди сульфат, цинка сульфат, ксероформ* (соединение висмута); линимент бальзамический (по Вишневскому*).

Детергенты: церигель*, мирамистин*, мыло зеленое*.

Фенол и его препараты: фенол (карболовая кислота кристаллическая*, резорцин*, фенилсалицилат).

Нитрофураны: нитрофурал (фурацилин*) (см. гл. 28).

Продукты природного происхождения: ихтиол*, поливинокс (бальзам Шостаковского*), озокерит, хлорофиллипт*, настойка календулы* и др.

27.1.1. Галогенсодержащие препараты

Хлор и йод в свободном состоянии обладают выраженной бактерицидной активностью.

Препараты, содержащие хлор и йод, наиболее широко применяют в качестве антисептических и бактерицидных средств.

Атомарный хлор губительно действует на бактерии, простейшие и вирусы. Резистентны к нему кислотоустойчивые формы бактерий (туберкулезные палочки). Газообразный хлор используют для обеззараживания воды. Растворяясь в воде, хлор образует хлористо-водородную и хлорноватистую кислоты, а вступая в реакции с белковыми веществами, - соединения типа хлораминов, легко отдающие атомарный хлор. Хлористоводородная кислота и атомарный хлор разрушают клеточные мембраны бактериальных клеток и денатурируют белки. Хлорноватистая кислота, разлагаясь, образует атомарный кислород, который окисляет ферменты.

Наиболее активны соединения хлора в нейтральных и особенно кислых растворах. Практическое значение имеет хлорная известь - смесь гипохлорита кальция $\text{Ca}(\text{ClO})_2$, хлорида кальция CaCl_2 и гидроокиси кальция $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Она пригодна к применению только в том случае, если содержит не менее 25% свободного хлора. Применяют ее для глубокой дезинфекции при обеззараживании выгребных ям, отхожих мест, испражнений, мокроты, эмалированной посуды, нательного и постельного белья, деревянных предметов. Из органических соединений хлора в качестве дезинфицирующих средств используют хлорамин Б*. Освобождение из хлорамина Б* свободного хлора происходит медленно, в связи с чем он действует слабее, чем гипохлориты, но дольше. Хлорамин Б* хорошо растворяется в воде, действует мягче, чем гипохлориты, хотя содержит не менее 25-29% хлора. Применяют 1-3% растворы хлорамина Б* для обеззараживания предметов общего использования и испражнений больных дизентерией, брюшным тифом, паратифом, холерой и другими кишечными инфекциями. В концентрации 0,25-0,5% хлорамин Б* можно

использовать для обеззараживания кожи рук. Для дезинфекции инфицированных ран, трофических язв используют 1-2% растворы хлорамина Б*.

В настоящее время широкое применение получили различные препараты хлоргексидина: 0,5% спиртовой раствор используют для обеззараживания рук хирурга и операционного поля. Для обработки слизистых оболочек, гнойных ран, ожогов, трофических язв используют 0,5% водный раствор хлоргексидина. Для обеззараживания воды используют 1-2 таблетки на 0,5-0,75 л воды; для антисептической обработки рук - 1-1,5% растворы; для спринцевания и обработки ран - 0,1-0,5% растворы.

Для спринцевания влагалища используют пантоцид*, который содержит до 52% активного хлора. Для обеззараживания операционного поля и кожных покровов применяют 5% спиртовые растворы полийодидов. Для обеззараживания кетгута используют 10% спиртовой раствор йода 5%*, а также йод. Из-за опасности ожога нельзя обрабатывать 5% спиртовым раствором слизистые оболочки, кожу лица, шеи, подмышечных впадин, промежности, наружных половых органов новорожденных и детей первых лет жизни. При лечении инфицированных ран и язв используют присыпки и мази 5-10% йодоформа*. Йодоформ* - органическое соединение йода, способное высвобождать активный йод. Элементарный йод в виде спиртового раствора*, а также раствора Люголя* обладает значительной бактерицидной активностью. По силе антисептического действия на гноеродные кокки (стрептококки и стафилококки), микобактерии туберкулеза и возбудителя сибирской язвы 0,2-0,5% раствор йода превосходит 0,1% раствор сулемы². В медицинской практике наряду со спиртовыми растворами йода* применяют и водные растворы полийодидов (препарат йодиол*), которые при нанесении на ткани способны медленно освобождать элементарный йод. Йодиол* применяют для промывания лакун и миндалин при хроническом тонзиллите, гнойных отитах (закапывают в ухо), язвах, гнойных ранах, ожогах (пропитывают повязки).

Повидон-йод (бетадин) - комплекс йода с поливинилпирро-лидоном. Он оказывает антибактериальное, противогрибковое и противопротозойное действие. Эффекты обусловлены выделением свободного йода, который коагулирует белки и вызывает гибель микроорганизмов. Его применяют для гигиенической обработки рук медицинского персонала в виде 7,5% жидкого мыла. В виде 0,5-1% растворов используют для лечения ран, ожогов, при инфицированных поражениях кожи. При протозойных (трихомони-аз) и грибковых (кандидоз) инфекциях применяют вагинальные суппозитории. У некоторых людей к препаратам йода наблюдают повышенную чувствительность в виде сыпи, лихорадки, отека слизистых оболочек.

27.1.2. Окислители

Механизм действия окислителей сведен к окислению белков атомарным кислородом. К действию окислителей чувствительны анаэробные микроорганизмы (возбудители столбняка, газовой гангрены, ботулизма), грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также некоторые спирохеты. Бактерицидная и бактериостатическая активность кислородсодержащих соединений резко падает в присутствии органических веществ и неорганических восстановителей. В качестве антисептических средств применяют пероксид водорода в виде пергидроля² содержащего 27-31% перекиси водорода, и гидроперита* - комплексного соединения перекиси водорода с мочевиной (содержит 33-35% перекиси водорода). При нанесении их на кожу, слизистую оболочку, раневую поверхность под влиянием пероксидазы и каталазы перекись водорода разлагается с образованием атомарного и молекулярного кислорода. Первый оказывает губительное действие на микроорганизмы, второй, выделяясь в виде пузырьков, способствует механическому очищению раневой поверхности от инфекции и гноя. Перекись водорода обладает кровоостанавливающим действием при капиллярных

кровотечениях. Не следует применять перекись водорода для промывания полостей (плевральной, мочевого пузыря, матки), так как возможно поступление молекулярного кислорода в мелкие сосуды и их эмболия. Перекись водорода не раздражает кожу, слизистые оболочки и раны. Ее растворы широко применяют для лечения стоматитов и гингивитов, лечения гнойных ран, пиодермитов, обработки промежности у детей при ее опрелости и др.

В последнее время на основе активированной перекиси водорода стали выпускать отечественный легкорастворимый дезинфицирующий порошок Абсолюцид[®]. Препарат применяют для дезинфекции медицинских инструментов, медико-лабораторно-фармацевтических помещений и помещений в лечебно-профилактических учреждениях, салонов санитарного автотранспорта, систем вентиляции, для дезинфекции изделий медицинского назначения, белья, посуды, отходов, инструментов и оборудования.

Калия перманганат в качестве окислителя часто используют в детской практике. Его добавляют в кипяченую воду (не более 0,01%), которой моют ребенка. Растворами калия перманганата (0,025-0,05%) обрабатывают места опрелостей, прежде чем присыпать их стерильным тальком, промывают ротовую полость при стоматитах (0,025%), обрабатывают пролежни, инфицированные и зловонные раны (препарат обладает дезодорирующим действием). Уретру промывают 0,025-0,1% раствором перманганата калия. Можно использовать калия перманганат и для лечения ожогов (2-5%). При раннем применении калия перманганата при ожогах он предотвращает образование пузырей. За счет образующегося оксида марганца формируется плотная пленка, предохраняющая раневую поверхность от инфицирования, раздражения и уменьшающая всасывание продуктов распада. Как окислитель калия перманганат используют для промывания желудка при пищевых токсикоинфекциях, отравлениях растениями, содержащими атропин.

27.1.3. Кислоты и щелочи

Из группы кислот и щелочей наиболее часто применяют кислоту борную (2-4% водные растворы, наружно для промывания слизистых оболочек, 5-10% мазь). Водные растворы кислоты борной (2,5%) используют для лечения гнойничковых заболеваний кожи, воспалений глаз, промываний, полосканий. В воде растворяют до 5%, и в этой концентрации борная кислота ингибирует процесс фагоцитоза. Местного раздражающего действия она не оказывает, но не рекомендуют применять борную кислоту, а также буру* для обработки сосков кормящих матерей, слизистых оболочек у новорожденных и детей первого года жизни. Натрия тетраборат (бура*) применяют наружно как антисептическое средство, у взрослых для полосканий, смазывания кожи (при опрелостях, пролежнях), спринцеваний. В медицинской практике применяют также раствор натрия тетрабората 20% в глицерине*. Бензойную кислоту благодаря антибактериальному и противогрибковому действию используют в виде 1% раствора в качестве консерванта. Антибактериальная активность снижается, если pH среды более 5,0. Раствор аммиака 10% оказывает антимикробное действие и хорошо очищает кожу. В хирургической практике его используют для мытья рук. Он обладает местным раздражающим действием. При вдыхании рефлекторно возбуждает дыхательный центр, что используют при обморочных состояниях как средство скорой помощи. Следует помнить, что большое количество паров аммиака может вызывать нежелательный рефлекс (резкое урежение сокращений сердца и остановку дыхания). Именно поэтому следует вдыхать осторожно и непродолжительно, а ватку, смоченную аммиаком, близко к носу не подносить. Противопоказан препарат при дерматитах, экземе и других кожных заболеваниях.

27.1.4. Спирты и альдегиды

В качестве дезинфицирующего средства широко используют спирт этиловый* в концентрации 70%, который лучше проникает в поверхностные слои кожи, чем более концентрированные спиртовые растворы. Его применяют для обеззараживания рук медицинского персонала, операционного поля при хирургических вмешательствах и медицинских инструментов.

Формальдегид используют в виде 36-37% раствора (формалин*). Для дезинфекции медицинских инструментов и наружного применения используют 0,5-1,0% раствор формальдегида, для спринцеваний - растворы 1:2000-1:3000. В медицинской практике используют и препараты, содержащие связанный формальдегид: гексаметилентетрамин* (уротропин*) и кальцекс*. При повышенной потливости используют Формгель, который содержит 37 мг формальдегида. Его применяют для обработки подошвы, межпальцевых складок: наносят тонким слоем на 30-40 мин, подмышечные впадины, ладони обрабатывают 20 мин и затем смывают. Одной процедуры достаточно, чтобы снизить потливость на 7-12 сут.

27.1.5. Красители

Препараты красителей часто используют в качестве антисептических средств. Наиболее чувствительны к ним грамположительные кокки. Антимикробная активность метилтиониния хлорида (метиленовый синий*) невелика, в присутствии белка она еще больше снижается. Спиртовые растворы метиленового синего* (2-5%) применяют для лечения ожогов; 0,2-0,5% раствором орошают оболочку носа при озене. Его используют также для смазывания везикул при ветряной оспе. Метиленовый синий* и продукты его восстановления составляют обратимую окислительно-восстановительную систему, что используют для лечения отравлений синильной кислотой*. Он переводит оксигемоглобин в метгемоглобин, связывающихся с цианидами и метгемоглобинообразователями (нитриты, анилин), так как в таком случае он ускоряет диссоциацию метгемоглобина до оксигемоглобина. При отравлении синильной кислотой и цианидами взрослому человеку вводят в вену 10-20 мл 1% раствора метиленового синего*, а при отравлении метгемоглобинообразователями (производные анилина, сульфаниламиды, органические соединения мышьяка и др.) - 1 мл 1% раствора.

Большее значение как антисептик имеет бриллиантовый зеленый - антисептик с довольно широким спектром антибактериального действия. Раствор бриллиантового зеленого *in vitro* убивает некоторые виды грибов, дифтерийную и синегнойную палочки, стафилококки. Бриллиантовый зеленый используют для лечения ран (1:100), в глазной практике (1-2%) для лечения конъюнктивитов у детей.

Акридиновые производные обладают выраженной бактериостатической и бактерицидной активностью, которая мало изменяется в присутствии белка. Недостатком антисептиков акридинового ряда является торможение процессов регенерации тканей. Этакридин (риванол*) используют как антисептик в дерматологии, офтальмологии, урологии, хирургии, гинекологии. Для лечения ран, промывания полостей при гнойных процессах используют 0,05-0,1% растворы. Для лечения кожных заболеваний применяют 1% мазь или 5-10% пасты.

27.1.6. Соли тяжелых металлов

Соединения тяжелых металлов оказывают антимикробное и характерное местное (вяжущее, раздражающее, прижигающее) действия на ткани организма. Результат действия солей тяжелых металлов зависит от способности их ионов при взаимодействии с белками образовывать альбуминаты.

Характер местного действия солей тяжелых металлов зависит от плотности образующего альбумината. У металлов, дающих более плотные альбуминаты, в большей степени выражено вяжущее действие. Плотность альбумината обусловлена свойствами самого металла, на

основании чего тяжелые металлы располагают в следующий ряд: Al, Pb, Cu, Ag, Hg. Наиболее плотный альбуминат образуют соли алюминия, наиболее рыхлые - соли последних металлов. Повышение концентрации раствора связано чаще с переходом вяжущего действия в прижигающее, где большую роль играет степень диссоциации соединения. При прочих равных условиях вещество, обладающее большей степенью диссоциации, оказывает на ткани более сильное повреждающее действие, чем слабо диссоциирующее соединение. Высокие концентрации солей тяжелых металлов оказывают бактерицидное действие. При использовании слабых концентраций проявляется бактериостатический эффект. Противомикробное действие солей тяжелых металлов обусловлено преимущественно тем, что тяжелые металлы блокируют сульф-гидрильные группы (SH-группа) ферментных систем микробной клетки, что вызывает изменение конформации и их активности, приводя к торможению роста и размножению микроорганизмов, а в дальнейшем и к их гибели. Имея много общих фармакологических свойств, соли тяжелых металлов, тем не менее, обладают индивидуальными различиями. После всасывания больших доз металлов, особенно солей ртути, развивается токсическое действие, характеризующееся угнетением функции ЦНС, сердечной деятельности и расширением капилляров. При их отравлении вводят унитиол. В настоящее время в связи с токсическим действием ртути монохлорид* (каломель*), мазь ртутную серую, ртути окись желтую не применяют.

Для соединений серебра характерны значительно выраженные противомикробные свойства, особенно в отношении кокковой группы бактерий. Как антисептик наиболее широко применяют серебра нитрат (ляпис белый*). В слабых концентрациях он оказывает вяжущее и противовоспалительное действие. Действие крепких растворов (1% и выше) серебра нитрата на ткани прижигающее. Взаимодействуя с белками, серебра нитрат образует плотный альбуминат, постепенно приобретающий черную окраску, что связано с восстановлением серебра. Серебра нитратом пользуют в хирургии для лечения ран (прижигающее средство при избыточном поражении грануляционной ткани), глазной практике: при бленнорее (гнойное поражение глаз) новорожденных закапывают по 1 капле 2% раствора в каждый глаз с последующим промыванием изотоническим раствором натрия хлорида. Иногда его назначают внутрь при язвенной болезни. Коллоидный раствор серебра протеината (протаргола*) альбуминатов не образует. Препарат применяют в качестве антисептического и противовоспалительного средства. Раствором протаргола* 1-3% (альбуминат серебра с содержанием 8% серебра) орошают слизистые оболочки при блефарите, бленнорее, уретрите.

Соли меди и цинка по фармакологическим свойствам сходны. При местном применении в зависимости от крепости раствора они оказывают вяжущее, раздражающее и прижигающее действие. Медь и цинк обладают также антисептическими свойствами. Сульфаты цинка и меди широко используют при конъюнктивитах (воспаление слизистой оболочки глаз) как антисептическое и вяжущее средство. При применении внутрь они вызывают рвоту. Препараты меди применяют также при отравлении фосфором. Меди сульфат используют при конъюнктивитах, а также для промывания влагалища и мочеиспускательного канала с использованием 0,25% раствора. Раствор 0,5% вызывает раздражение слизистых оболочек. Цинка сульфат применяют по тем же показаниям и в таких же концентрациях, что и меди сульфат. Цинка окись применяют широко в форме присыпок, мазей, паст в различных комбинированных смесях, используемых при кожных заболеваниях. Ее включают в лекарственные и косметические формы как вяжущее, подсушивающее и антисептическое средство.

Ксероформ* - препарат висмута, оказывает вяжущее, подсушивающее, слабое антисептическое действие. Применяют его в виде порошка, присыпки, мази 3-10%. Он входит в состав линимента

бальзамического (по Вишневскому)* совместно с дегтем березовым, касторовым маслом*, который используют для лечения ран, язв, пролежней.

27.1.7. Детергенты

Детергенты - поверхностно-активные вещества, которые обладают моющими и антисептическими свойствами. Церигель содержит в 100 г цетилпиридиний-хлорида 0,2 г, поливинилбутираля 4,0 г и спирта этилового 96% g.s. ad 100,0 г. Он оказывает антибактериальное (дезинфицирующее) действие. Препарат применяют для обработки рук медицинского персонала при подготовке к хирургическим операциям и другим манипуляциям.

Мирамистин* обладает свойствами катионного детергента. Применяют 0,01% растворы для лечения инфицированных ран, ожогов, в стоматологической практике для гигиенической обработки съемных зубных протезов, при стоматитах, пародонтитах, при заболевании ЛОР-органов, при заболеваниях мочеполовой системы и других случаях.

27.1.8. Фенол и его производные

Фенол был обнаружен в каменноугольном дегте во второй половине XIX в. и назывался карболовой кислотой. Он являлся первым антисептиком, который был применен в хирургической практике. Фенол - общий протоплазматический яд, он разрушает клетки разных типов и видов. Противомикробные свойства фенола, как и других антисептиков, зависят от ряда условий. Большую роль играет растворитель. Наибольшей активностью обладают водные растворы; спиртовые и особенно масляные растворы малоактивны. При повышении температуры противомикробные свойства фенола возрастают. При больших разведениях (1:4000-1:8000) фенол оказывает бактериостатическое действие. Растворы фенола от 1 до 5% обеспечивают гибель микроорганизмов. Не все виды микроорганизмов одинаково чувствительны к фенолу. Например, споры малочувствительны к фенолу. В присутствии белка противомикробное действие фенола практически не изменяется, что является преимуществом, по сравнению с другими противомикробными средствами. Фенол местно на ткани оказывает раздражающее действие, с увеличением концентрации возможен некроз. Вначале возникает жжение, переходящее в острую боль, которое затем сменяется потерей чувствительности ткани. Фенол легко всасывается через слизистые оболочки и раневые поверхности. Возможно всасывание и через неповрежденную кожу. Фенол после всасывания в больших количествах вызывает острое отравление. Симптомы отравления фенолом при попадании внутрь: тошнота, рвота, некрозы в полости рта и желудка, острые боли, потеря сознания, резкое падение давления, температуры тела и дыхания; возможны судороги. Непосредственная причина смерти - паралич дыхания. Производным фенола является широко используемый антисептик триклозан[®] (5-хлор-2-[2, 4-дихлорфенокси]фенол), который добавляют в различные средства для ухода за полостью рта (зубные пасты, гели, ополаскиватели).

Резорцин* - метадиоксибензол, менее токсичен, чем фенол, и несколько уступает ему по силе противомикробного действия. Препарат коагулирует белки, вызывает гибель вегетативных форм микроорганизмов, на споры оказывает слабое действие. Его применяют при заболеваниях кожи наружно в виде 5-20% мазей и 2-5% растворов.

Лист толокнянки* содержит гликозид арбутин, расщепляющийся в организме с образованием двуатомного фенола - гидрохинона. Выделяясь почками, гидрохинон оказывает антисептическое влияние на мочевые пути и вызывает мочегонный эффект.

27.1.9. Продукты природного происхождения

Деготь березовый - продукт сухой перегонки наружной части коры березы (бересты); имеет сложный состав. Антисептическое действие зависит от содержания в нем фенолов. Кроме антисептического, деготь обладает местным раздражающим и инсектицидным действием. Применяют при различных паразитарных заболеваниях кожи (псориазе, себорее, экземе, пиодермии, кожном зуде, чесотке, лишае). Противопоказан препарат при беременности. Он входит в состав линимента бальзамического (по Вишневскому*) и мази Вилькинсона*.

Поливинокс (Бальзам Шостаковского*) - густая вязкая жидкость со специфическим запахом. Применяют при фурункулах, карбункулах, инфицированных ранах, ожогах, обморожениях и воспалительных заболеваниях. Он способствует эпителизации, регенерации тканей и очищению раневых поверхностей; оказывает бактериостатическое, обволакивающее действие. Препарат входит в состав аэрозольного препарата Левовинизоль*.

Ихтиол* содержит 10,5% органически связанной серы. Он обладает противовоспалительным, местно-обезболивающим и антисептическим свойствами. Применяют его наружно при заболеваниях кожи (ожогах, рожистом воспалении, экземе), в виде 10-20% мази при невралгиях, артритах или 10-30% водно-спиртовых и глицериновых примочек и втираний. При заболеваниях органов малого таза используют свечи, содержащие 0,2 г ихтиола.

Препараты

Список А

Серебра нитрат (*Argenti nitras*). Синоним: ляпис белый*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,03 г, суточная - 0,1 г.

Форма выпуска: порошок для инъекций 0,25-10% для растворов и 1-2% мазей; карандаш ляписный*.

Список Б

Кислота борная (*Acidum boricum*).

Форма выпуска: порошок в пакетах по 10 и 25 г; спиртовые растворы 0,5, 1, 2, 3, 5% во флаконах по 10 мл; 10% раствор в глицерине во флаконах по 25 мл.

Раствор йода спиртовой 5%* (*Solutio iodi spirituosa*).

Высшая доза 5% раствора для взрослых внутрь: разовая - 20 капель, суточная - 60 капель.

Форма выпуска: 5% спиртовой раствор во флаконах по 10, 15, 25 мл; в ампулах по 1 мл.

Этакридин (*Aethacridinum*).

Синоним: Риванол*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,05 г; суточная - 0,15 г.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,01 г; 3% мазь 25 г; 0,1% спиртовой раствор.

Безрецептурный отпуск

Хлорамин Б* (*Chloraminum B*). Форма выпуска: порошок в пакетах. Хлоргексидин (*Chlorhexidinum*).

Синоним: Гибитан[®], Амидент*, Дезин[®], Сенсисепт[®]. Форма выпуска: 20% водный раствор во флаконах по 0,5, 1, 3 и 5 л; 0,05% - 70 мл.

Йодинол* (*Iodinolum*).

Форма выпуска: флаконы по 100 мл.

Раствор перекиси водорода (*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*). Форма выпуска: 2,7-3,3% раствор в склянках с притертыми пробками.

Раствор перекиси водорода концентрированный* (*S. Hydrogenii peroxydi concentrata*).

Синоним: Пергидроль^р.

Форма выпуска: 27,5-31% концентрированный раствор в склянках.

Гидроперит* (35% перекись водорода с мочевиной).

Синоним: Пергидрит^р.

Форма выпуска: таблетки по 1,5 г.

Калия перманганат (*Kalii permanganas*).

Форма выпуска: порошок во флаконах от 3,0 до 20,0 г.

Метилтиониния хлорид (*Methylenum coeruleum*).

Синоним: Метиленовый синий*.

Формы выпуска: порошок; 1% раствор метиленового синего* в 25% растворе декстрозы в ампулах по 20 и 50 мл; 1% водный и спиртовой растворы во флаконах по 50 мл.

Бриллиантовый зеленый (*Viride nitens*).

Формы выпуска: порошок; 1, 2% спиртовой раствор во флаконах по 10 мл.

Мирамистин* (*Myramistin*).

Форма выпуска: 0,01% раствор во флаконах по 100, 200, 500 мл, 0,5% мазь 15 г.

Деготь березовый (*Pix liquida Betulae*).

Форма выпуска: в тубах по 40 г; стеклянные банки.

Поливинокс.

Синоним: Бальзам Шостаковского*.

Формы выпуска: во флаконах по 100 г; капсулы по 1,4 г.

Ихтиол* (*Ichthyolum*).

Формы выпуска: 10 и 20% мазь; свечи, содержащие 0,2 г ихтиола.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В отличие от антисептических и дезинфицирующих средств, химиотерапевтические средства применяют внутрь, подкожно, внутримышечно или внутривенно с целью избирательного действия на возбудителей болезни, находящихся в организме больного. Их действие развивается после всасывания в кровь. Иногда химиотерапевтические средства используют местно, на кожу и слизистые оболочки, пораженные инфекционным процессом.

Химиотерапевтическими называют средства, которые действуют избирательно на микроорганизмы (возбудители), находящиеся внутри макроорганизма; их применяют для профилактики и лечения инфекционных или паразитарных болезней.

Для эффективного и безопасного лечения инфекционных и паразитарных заболеваний следует учитывать основные принципы применения химиотерапевтических лекарственных средств. Для выбора средств химиотерапевтического воздействия в каждом конкретном случае необходимо вначале точно установить диагноз (пневмония, туберкулез, менингит и др.). Некоторые возбудители болезней становятся малочувствительными или совсем нечувствительными к отдельным противомикробным средствам, поэтому необходимо определить микробиологическими методами чувствительность определенного возбудителя к химиотерапевтическим средствам (2-3 или более). Назначают тот препарат, который в большей степени угнетает рост и деление микроорганизмов. Для создания достаточной противомикробной и проти-вопаразитарной концентрации вещества следует индивидуально устанавливать дозу (разовую, суточную, курсовую), количество введений в сутки, продолжительность лечения. Пути введения химиотерапевтических средств зависят от этиологии и характера инфекции, а также от свойств препаратов. От пути введения зависят скорость, сила и продолжительность развития эффекта. Главное требование - создание высокой концентрации вещества в очаге инфекции. В связи с чем следует знать, что через серозные оболочки грудной и брюшной полостей хорошо проникают препараты хлорамфеникола, значительно хуже - препараты пенициллина и тетрациклина. В костную ткань и костный мозг проникают тетрациклины, цефалоспорины и бисептол*. В суставные полости в высоких терапевтических концентрациях переходят пенициллины, хлорамфеникол и тетрациклины. Именно поэтому их можно вводить внутрь или парентерально, а не непосредственно в суставную полость. В ткани предстательной железы хорошо проникают пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, бисептол* и метронидазол. Детям младшего возраста, а также ослабленным больным и больным с поражениями печени рационально вводить химиотерапевтические препараты через прямую кишку. Хорошо всасываются из кишки эритромицин, олеандо-мицин, тетрациклины, рифампицин и сульфаниламиды.

Важно учитывать индивидуальные особенности каждого больного, состояние отдельных органов и систем. В то же время необходимо знать отрицательные побочные действия каждого химиотерапевтического средства. Например, тетрациклины не следует назначать при болезнях печени, а сульфаниламиды - при угнетении кроветворения. Пенициллины часто вызывают аллергические осложнения, поэтому их нельзя применять больным с повышенной чувствительностью к ним.

При лечении многих инфекционных болезней часто назначают одновременно 2 или 3 химиотерапевтических препарата для расширения спектра и усиления противомикробного действия. В таких случаях следует помнить, что не все сочетания (комбинации средств) полезны и рациональны. Иногда резко усиливается их

токсическое влияние на организм (например, при одновременном назначении стрептомицина и неомицина).

К противомикробным химиотерапевтическим средствам относят антибактериальные препараты, сульфаниламиды, хинолоны и фторхинолоны, производные нитрофурана и 8-оксихинолина, противотуберкулезные, противолепрозные, противосифилитические средства.

28.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибактериальные препараты - химиотерапевтические средства природного, полусинтетического (синтетического) происхождения, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших, вирусов, прионов).

По происхождению антибактериальные препараты можно разделить на три группы: природные, продуцируемые микроорганизмами (бензилпенициллин, эритромицин, тетрациклин, ванкомицин); полусинтетические, получаемые путем модификации структуры природных (ампициллин, азлоциллин, кларитромицин, доксициклин, рифампицин); синтетические (цикloserин, линезолид, азтреонам).

Термин «антибиотики» появился в 1942 г. и происходит от слова «антибиоз» (от греч. *anti* - против, *bios* - жизнь), понятие определяет антагонизм между организмами. Антибиоз впервые был описан французским ученым Л. Пастером, наблюдавшим подавление развития бацилл сибирской язвы микроорганизмами других видов. Русский ученый И.И. Мечников предложил препарат из живых молочнокислых бактерий для подавления развития патогенных бактерий в желудочно-кишечном тракте. А.Г. Полотебнов и В.А. Манассеин показали в эксперименте и клинике угнетающее действие зеленой плесени на рост и размножение некоторых бактерий. В 1929 г. английский микробиолог А. Флеминг опубликовал сообщение, что зеленая плесень подавляет рост стафилококков. Культуральная жидкость плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа А. Флемингом пенициллином. В 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн получили пенициллин в чистом виде. В 1942 г. под руководством З.В. Ермольевой был получен первый отечественный пенициллин[®]. В настоящее время существует около 3000 антибактериальных веществ, но в практической медицине используют лишь несколько десятков. Остальные препараты оказались слишком токсичными или малоактивными.

По характеру противомикробного действия антибактериальные препараты подразделяют на две группы: бактериостатические и бактерицидные. Бактериостатические препараты препятствуют размножению бактерий, приостанавливают рост и развитие микроорганизмов (эритромицин, олеандомицин, тетрациклины, хлорамфеникол). Бактерицидные препараты вызывают гибель микроорганизмов (пенициллины, цефалоспорины).

Каждый антибактериальный препарат эффективен в отношении определенных групп микроорганизмов, т.е. одни группы микроорганизмов подавляются сильнее, другие - слабее, а в отношении некоторых не действуют вовсе. Каждый антибактериальный препарат обладает определенным спектром действия. Некоторые из них действуют на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (широкий спектр действия). Например, тетрациклины эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, а стафилококки и стрептококки - в отношении грамотрицательных бактерий, гонококков, холерного вибриона, кишечной палочки, сальмонеллы. В то же время существуют препараты с узким спектром антимикробного действия. Например, цикloserин в достаточно безопасных дозах эффективен лишь в отношении возбудителя туберкулеза, а гризеофульвин подавляет рост грибов и не действует на бактерии.

Широкое применение антибактериальных препаратов сопровождается распространением бактерий, устойчивых к их действию. Результатом развития устойчивости микроорганизмов является ослабление или полное прекращение специфического действия препаратов при лечении инфекционных заболеваний в течение определенного периода времени. Причины устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам и другим химиотерапевтическим средствам:

- образование в микроорганизмах специфических ферментов, инактивирующих или разрушающих препарат (например, некоторые штаммы стафилококков вырабатывают фермент пенициллиназу, разрушающую пенициллин^Р);
- снижение проницаемости микробной клетки для антибактериальных препаратов;
- изменение обменных процессов в микробной клетке;
- модификация «мишени» действия препарата.

Развитию антибиотикоустойчивости микроорганизмов способствуют преждевременная отмена препарата, уменьшение его разовой или суточной доз.

Их применение может быть сопровождено возникновением нежелательных явлений, иногда опасных для жизни больного. Наиболее часто во время лечения пенициллинами и стрептомицинами наблюдают аллергические реакции: крапивницу, отек Квинке, дерматиты и др. Самым тяжелым и опасным для жизни аллергическим осложнением является анафилактический шок. Следует отметить, что разные препараты вызывают примерно одинаковые симптомы аллергических реакций. Токсические осложнения, характеризующиеся определенной спецификой, могут возникнуть при применении любого антибактериального препарата. Стрептомицины вызывают поражение слухового аппарата, вплоть до глухоты; цефалоридин^Р и полимиксины поражают почки (нефротоксическое действие); хлорамфеникол угнетает кроветворение. Выраженность токсического действия зависит от дозы примененных веществ. Препараты могут, помимо угнетения жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний, одновременно подавлять нормальную микрофлору организма. При этом некоторые непатогенные или условно-патогенные микроорганизмы начинают усиленно размножаться и могут стать источником нового заболевания (суперинфекции). К суперинфекциям относят кандидозы (заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами рода кандиды). Кандидозы развиваются, главным образом, при лечении антибактериальными препаратами широкого спектра действия (тетрациклины). Дозы антибактериальных препаратов выражают в ЕД или весовых количествах. Для пенициллина^Р ЕД равна 0,5988 мкг.

28.1.1. Классификации антибиотиков

28.1.1.1. Химическая классификация

β-Лактамные препараты, полиеновые препараты, макролиды/ азалиды, тетрациклины и т.д.

28.1.1.2. По спектру действия

Препараты узкого спектра действия: действуют преимущественно на грамположительные бактерии (бензилпенициллина натриевая* и калиевая* соли, линкомицин) и на грамотрицательные бактерии (полимиксины, монобактамы).

Препараты широкого спектра действия (амоксициллин, ампициллин, цефалоспорины 3-го поколения, тетрациклины, амино-гликозиды, макролиды и др.).

28.1.1.3. По механизму действия на микроорганизмы

Ингибиторы синтеза клеточной стенки: β -лактамы препараты (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) и гликопептиды.

Ингибиторы синтеза белка на рибосомах: связывающиеся с 30S субъединицей (аминогликозиды, тетрациклины); с 50S субъединицей (макролиды, линкозамиды, фениколы); необратимо связывающиеся с 30S и 50S субъединицей рибосом и нарушающие процесс образования 70S-комплекса (оксазолидиноны).

Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиеновые препараты.

Препараты, тормозящие синтез рибонуклеиновой кислоты: рифампицин.

Наиболее часто используют смешанную классификацию антибактериальных препаратов, основанную на спектре действия и химическом строении.

28.1.2. Пенициллины

К пенициллинам относят препараты природного происхождения, полусинтетические и комбинированные пенициллины. Природные пенициллины получают из жидкости питательной среды, на которой выращивают отдельные виды плесневых грибов, - метод биологического синтеза. Существует несколько видов пенициллина, которые имеют сходное строение и отличаются только радикалом в боковой цепи. Все они являются производными 6-аминопенициллановой кислоты, которая представляет структурную единицу естественного пенициллина. На основе 6-аминопенициллановой кислоты синтезирован ряд пенициллинов, обладающих новыми ценными для медицинской практики свойствами. Такие пенициллины называют полусинтетическими.

К **природным пенициллинам** относят препараты короткого действия: ($T_{1/2} = 30-40$ мин) бензилпенициллина натриевая* и калиевая* соли; кислотоустойчивый пенициллин: феноксиметилпенициллин; пенициллины длительного действия ($T_{1/2}$ более 24 ч): бензилпенициллина новокаиновая соль*, бензатина бензилпенициллин (бициллин-1*, ретарпен*).

Препараты оказывают выраженное антимикробное действие на многие виды бактерий: на стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки, возбудителей столбняка, сибирской язвы, газовой гангрены и сифилиса. Нечувствительны к пенициллинам кишечная палочка, возбудители чумы и туляремии, риккетсии, вирусы и простейшие.

Механизм антимикробного действия пенициллина^o (и других β -лактамов препаратов) основан на его способности нарушать синтез клеточной стенки бактерий. Они связываются с транспептидазами и карбоксипептидазами, ферментами, участвующими в синтезе пептидогликана (основного компонента наружной мембраны клеточной стенки микроорганизмов). В их присутствии вырастают бактерии, лишенные наружной мембраны клеточной стенки, не способные к нормальной жизнедеятельности. Такая клетка теряет способность к делению, образуется видоизмененная крупная форма бактерии, которая подвергается лизису и погибает. Бактерицидное действие обнаруживают лишь в отношении активно размножающихся микроорганизмов. Антибактериальные препараты β -лактамовой структуры не оказывают воздействия на мембраны клеток человека, так как не содержат пептидогликан.

Натриевая* и калиевая* соли бензилпенициллина предназначены в основном для внутримышечного введения. В отличие от калиевой, натриевую соль можно вводить также в вену и артерии, в полости (брюшную, плевральную, под оболочки мозга). Калиевая соль

пенициллина* оказывает раздражающее действие. Разовая доза бензилпенициллина для внутримышечной инъекции составляет 250 000-400 000 ЕД, суточная - 1 000 000-2 000 000 ЕД. При тяжелых инфекциях (сепсисе, менингите) препарат вводят в сутки до 10 000 000-20 000 000 ЕД, а при газовой гангрене - до 40 000 000-60 000 000 ЕД. Бензилпенициллин, обладая хорошей растворимостью в воде и низкой молекулярной массой, легко проникает через стенки капилляров и ткани организма, за исключением ЦНС и спинно-мозговой жидкости. В них обнаруживают низкие концентрации препарата, по сравнению с его содержанием в крови. Из желудочно-кишечного тракта всасывание бензилпенициллина происходит очень неравномерно, причем около 80% введенного количества разрушается пищеварительными соками. После внутривенного введения около 75% введенного бензилпенициллина через 15-30 мин покидает кровяное русло, а в последующие 3-4 ч в крови определяют низкие концентрации пенициллина[®], недостаточные для проявления бактерицидного эффекта. Более рационально внутримышечное введение бензилпенициллина, так как максимальная концентрация в крови в таком случае будет через 15 мин, через 60-90 мин она уменьшится примерно вдвое и лишь к третьему часу после введения пенициллина[®] упадет до более низких цифр. Именно поэтому наиболее целесообразно вводить пенициллин внутримышечно повторно в течение суток каждые 3-4 ч. Частые инъекции тягостны для больного и затрудняют проведение лечения пенициллином[®] в амбулаторных условиях, поэтому было предложено много способов, позволяющих увеличить время циркуляции препарата в организме. Бензилпенициллины применяют для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к ним возбудителями ангины, скарлатины, пневмонии, сепсиса, раневых инфекций, остеомиелита, сифилиса, менингита, гонореи, инфекций мочевыводящих путей, рожистого воспаления и др.

Феноксиметилпенициллин отличается устойчивостью в кислой среде. При введении внутрь препарат хорошо всасывается в кровь, где терапевтическая концентрация пенициллина удерживается в течение 3-4 ч. Применение 0,2-0,4 г феноксиметилпенициллина внутрь дает такие же результаты, как внутримышечное введение 200 000-300 000 ЕД бензилпенициллина. Основным побочным эффектом пероральных пенициллинов является развитие дис-пептических проявлений: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, аллергические реакции и др.

Пенициллины длительного действия: бензилпенициллин (бен-зилпенициллина новокаиновая соль*), бензатина бензилпени-циллин (бициллин-1*). Их преимуществом является возможность более редкого введения: бензилпенициллин вводят 1-2 раза в сутки; бициллин-1* можно вводить 1-2 раза в течение недели, иногда 1 раз в месяц для профилактики ревматизма. Применяют их только внутримышечно. Назначать препараты пролонгированного действия целесообразно для профилактики ревматизма и лечения сифилиса.

Несмотря на низкую токсичность пенициллина, при его применении, особенно повторном, все-таки наблюдают побочные явления. У многих больных обнаруживают высокую чувствительность к препаратам. Побочные реакции часто встречаются при повторном длительном лечении пенициллином, они выражаются различного рода аллергическими сыпями (типа крапивницы). Наблюдают также явления, напоминающие сывороточную болезнь (зуд, крапивница, боли в суставах, повышение температуры тела). Описаны даже смертельные исходы, наступавшие в результате анафилактического шока после инъекции пенициллина. Назначая пени-циллин[®], необходимо выяснить у больного, не наблюдались ли у него в прошлом явления повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, особенно пенициллину[®]. Обращают особое внимание на припухлости и зуд на месте инъекции, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, затруднения дыхания и обмороков. Применение антигистаминных препаратов снижает частоту побочных явлений и их интенсивность. В тяжелых случаях внутривенно вводят глюкокортикоиды.

Не рекомендуют назначать пенициллины одновременно с тетрациклинами и макролидами, так как возможно ослабление противомикробного действия пенициллинов. Как известно, пенициллины действуют лишь на активно размножающиеся микроорганизмы, а тетрациклины и макролиды приостанавливают размножение и, следовательно, препятствуют антибактериальному действию пенициллина. В то же время противомикробное действие пенициллина значительно усиливается при одновременном его приеме с аминогликозидами.

Полусинтетические пенициллины, сохраняя основные преимущества бензилпенициллина (бактерицидность и малую токсичность), обладают дополнительными свойствами: кислотоустойчивость, которая позволяет принимать препараты внутрь, и устойчивость к пенициллиназе, вырабатываемой некоторыми микроорганизмами. Различают полусинтетические пенициллины узкого спектра действия (антистафилококковый) (оксациллин); широкого спектра действия (ампициллин и амоксициллин); препараты, влияющие на синегнойную палочку (карбенициллин, азлоциллин).

Оксациллин устойчив к пенициллиназе и стоек в кислой среде, поэтому его можно принимать внутрь. Он обладает антистафилококковой активностью. При приеме внутрь он не создает высоких концентраций. Периодичность введения препарата - каждые 4-6 ч. По спектру антимикробного действия он сходен с бензилпенициллином. В большей степени, чем метициллин^г, связывается с белками плазмы крови. Оксациллин выделяется, главным образом, почками.

Ампициллин влияет не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы (сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы протей, кишечную палочку, клебсиеллу пневмоническую или палочку Фридлендера, палочку инфлюэнцы), то есть обладает широким спектром действия. По влиянию на грамположительные бактерии он уступает бензилпенициллину, но превосходит оксациллин и метициллин^г. Ампициллин разрушается пенициллиназой и поэтому неэффективен в отношении пенициллиназообразующих стафилококков. Ампициллин кислотостабилен. Из ЖКТ он всасывается хорошо, но медленнее, чем другие пенициллины. Препарат связывается с белками плазмы крови в небольшой степени (10-18%). Основным путем выведения - через почки. Вводят ампициллин каждые 4-8 ч. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными.

Карбенициллин также относят к пенициллинам широкого спектра действия. По широте действия он аналогичен ампициллину. Препарат отличается активным действием на все штаммы протей и синегнойную палочку. Он кислотоустойчив, но всасывается при приеме внутрь в незначительном количестве. Карбенициллин вводят внутримышечно и внутривенно. Пенициллиназа разрушает препарат. Карбенициллин применяют, например, при инфекциях мочевыводящих путей, тяжелых инфекциях (сепсисе, менингите), инфицированных ожогах. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными. Возможно развитие аллергических реакций.

Новую группу полусинтетических пенициллинов составляют ацилуреидопенициллины, которые значительно превышают по спектру действия и эффективности рассмотренные выше классические производные пенициллина. К ним относят азлоциллин. Они сохранили все достоинства пенициллинов широкого спектра действия: высокую бактерицидность, избирательность, благоприятные фармакологические характеристики, низкую токсичность. Азлоциллин является препаратом с направленным действием на синегнойные палочки, в 4-8 раз превышает активность карбенициллина.

В подгруппу **комбинированных пенициллинов** входят препараты, усиливающие антимикробное действие антибактериальных препаратов. Выделяют препараты, повышающие устойчивость и расширяющие спектр активности (Ампиокс*); препараты пролонгированного

действия (бициллин-3*, Бициллин-5*) и ингибиторо-защищенные пенициллины (Амоксиклав*, Аугментин*, Уназин®).

Ампиокс* - комбинированный препарат, состоящий из смеси натриевых солей ампициллина (2 части) и оксациллина (1 часть).

Препарат расширяет спектр антимикробной активности и повышает устойчивость к пенициллиназе. Применяют его внутримышечно при тяжелом течении инфекционных болезней: сепсисе, эндокардите, смешанной инфекции и при других инфекциях. Вводится препарат внутримышечно, внутривенно.

У бициллина-3* (соли бензилпенициллина: калия* + бензати-на* + прокаина*, в соотношении 1:1:1) и бициллина-5* (бензатина 4 части + прокаина 1 часть) продолжительность действия сохраняется несколько недель (~4 нед), так как они обеспечивают длительное сохранение концентрации в крови. Вводят их только внутримышечно и не допускают внутрисосудистого введения. Показания к применению такие же, как и для других длительно действующих препаратов пенициллина.

В последнее время получены соединения, не обладающие существенной антибактериальной активностью, но ингибирующие ферменты, пенициллиназы (β -лактамазы) бактерий и тем самым препятствующие деструкции антибактериального препарата. При совместном комбинировании соединений (сульбактам) с антибактериальными препаратами повышается эффективность последних и уровень приобретенной устойчивости к действию ферментов, расширяется спектр антимикробной активности, особенно при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей. Их называют «ингибиторозащищенные пенициллины». К ним относят амоксициллин + кислота клавулановая (Амоксиклав*, Аугментин*), ампициллин натрия* (2 части) + сульбактам натрия*(1 часть) (Уназин®). Кроме того, в настоящее время получены комбинированные препараты: тазоцин* (пиперациллин + тазобактам), тиментин* (тикарциллин + клавулановая кислота) и ряд других.

Препараты

Список Б

Бензилпенициллина натриевая соль* (*Benzylpenicillinum-natrium*). Форма выпуска: флаконы по 100 000, 200 000, 300 000, 500 000, 1 000 000 ЕД.

Бензилпенициллина калиевая соль* (*Benzylpenicillinum-kalium*). Форма выпуска: такая же, как для натриевой соли. Бензилпенициллин (*Benzylpenicillini procainum*). Синоним: Бензилпенициллина новокаиновая соль*.

Форма выпуска: флаконы по 300 000, 600 000 и 1 200 000 ЕД.

Бензатин бензилпенициллин (*Benzathini benzylpenicillinum*).

Синоним: Бициллин-1*.

Форма выпуска: флаконы по 300 000, 600 000, 1 200 000 и 2 400 000 ЕД из расчета на бензилпенициллин. Бициллин-5* (*Bicillinum-5*). Форма выпуска: флаконы по 1 500 000 ЕД.

Феноксиметилпенициллин (*Phenoxymethylpenicillinum*). Синонимы: Пенициллин-ФАУ калиевая соль*, Феноциллин®. Форма выпуска: таблетки и драже по 0,1 и 0,25 г (160 000 и 400 000 ЕД).

Оксациллина натриевая соль* (*OxaciUmum-jtrium*).

Формы выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; флаконы по 0,25 и 0,5 г.

Ампициллина натриевая соль* (*Ampicillinum-natrium*).

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Карбенициллин (*Carbenicillinum*).

Форма выпуска: флаконы по 0,5 и 1 г.

Ампиокс-натрий* (*Ampioxum-natrium*).

Форма выпуска: флаконы по 100, 200 и 500 мг.

Амоксициллин + кислота клавулановая (*Amoxicillinum + Acidum clavulanicum*).

Синонимы: Амоксиклав*, Аугментин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,375 и 0,625 г; флаконы по 0,6 и 1,2 г; суспензия 312 мг/5 мл во флаконах по 100 мл и 63 мг/мл во флаконах по 20 мл.

28.1.3. Цефалоспорины

Цефалоспорины - бактерицидные антибактериальные препараты, обладающие широким спектром антимикробного действия, в том числе на пенициллинообразующие стафилококки, энтеро-бактерии, в частности клебсиеллы. Как правило, цефалоспорины хорошо переносятся, их аллергизирующее действие выражено относительно слабо. К группе цефалоспоринов относят препараты, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты. Цефалоспорины делят на четыре поколения (табл. 28.1).

• Препараты 1-го поколения:

- для парентерального введения, не обладающие устойчивостью к β -лактамазам (цефалотин, цефалексин, цефазолин);

- для приема внутрь (цефалексин, цефаклор);

- цефалоспорины с более выраженной устойчивостью к β -лактамазам (цефазолин).

• Препараты 2-го поколения (цефамандол, цефаклор, цефурок-сим).

• Препараты 3-го поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефт-риаксон, цефтазидим и др.).

• Препараты 4-го поколения (цефепим, цефперон).

Таблица 28.1. Сравнительная характеристика цефалоспоринов

Поколение цефалоспоринов	Путь введения		Антимикробная активность		Устойчивость к β - лактамазам
	парентеральный	внутри	грам- положительные	грам- отрицательные	
I	Цефазолин	Цефалексин	+++	+/-	Разрушаются
II	Цефуроксим Цефамандол	Цефуроксим Цефаклор	++	+	Проявляют устойчивость
III	Цефотаксим Цефтриаксон Цефоперазон Цефтазидим	Цефиксим Цефтибутен	+	+++	Устойчивы к действию β -лак-тамаз грамотрицатель-ных бактерий
IV	Цефепим		++	++	Высокая устойчивость

У всех цефалоспоринов единый механизм действия, они оказывают бактерицидное действие, но отдельные представители существенно отличаются по фармакокинетике, выраженности антимикробного действия, стабильности к β -лактамазам.

28.1.3.1. Общие подходы к назначению цефалоспоринов

1. Инфекции, вызываемые возбудителями, не чувствительны к пенициллинам, например клебсиеллы и другие энтеробактерии.
2. В случае проявления аллергических реакций на пенициллин цефалоспорины являются антибактериальными препаратами резерва первой очереди, но у 5-10% больных наблюдают перекрестную аллергическую чувствительность.
3. При тяжелом течении инфекции в комбинации с полусинтетическими пенициллинами, особенно с ацилуреидопенициллинами (азлоциллин).
4. Могут применяться при беременности, не обладают тератогенными и эмбриотоксическими свойствами.

28.1.3.2. Цефалоспорины 1-го поколения

Препараты обладают узким спектром действия, в отношении грамположительных бактерий, и невысоким уровнем активности на грамотрицательные бактерии. Первым и наиболее широко применяемым цефалоспорином является цефалотин. Основным показанием к его назначению являются инфекции, вызванные стафилококками при аллергической чувствительности больного на препараты пенициллина. Цефалотин превосходит препараты пенициллина при средней тяжести инфекций мочевых и дыхательных путей и инфекций других локализаций. Цефалотин превосходит группу оксациллина по способности проникать в лимфатические узлы, легко инактивируется в организме. Цефазолин обладает устойчивостью к β -лактамазам микроорганизмов, широким спектром действия и активностью в отношении кишечных палочек и клебсиелл. Особенно успешно его применяют в виде краткосрочных курсов для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах. Он хорошо переносится при внутримышечном введении. Его высокие концентрации обнаруживают в желчных путях и желчном пузыре. Цефалексин - цефалоспорин 1-го поколения, используемый для приема внутрь. При приеме внутрь быстро и полно всасывается (независимо от приема пищи). Максимальная концентрация достигается через 1-1,5 ч. По спектру действия он близок к цефалотину, но эффективность цефалотина, применяемого парентерально, превосходит цефалексин.

28.1.3.3. Цефалоспорины 2-го поколения

Благодаря устойчивости к β -лактамазам цефалоспорины 2-го поколения имеют более широкий спектр действия и обладают активностью не только в отношении грамположительных, но и грамотрицательных бактерий. К ним относят цефамандол, цефу-роксим (зинацеф*) и др. Основная направленность действия - инфекции, вызванные энтеробактериями. Для приема внутрь из цефалоспоринов 2-го поколения используют цефаклор (альфа-цет*), цефуноксим (зиннат*). Цефамандол эффективен в отношении устойчивых к цефалотину штаммов кишечных палочек. При других энтеробактериях, в частности, при наличии индолнегативных протеев он превосходит цефуноксим, высокоэффективен при инфекциях, вызванных гемофильной палочкой. Основным представителем цефалоспоринов 2-го поколения цефамандол показан при лечении верхних дыхательных, мочевых и желчных путей; лечении перитонита в сочетании с препаратами, активными при анаэробной инфекции, например метронидазолом. Цефамандол можно с успехом сочетать с пенициллинами (азлоциллином) и аминогликозидами. Цефуноксим, в отличие от цефаклора, обладает более высоким уровнем активности в отношении

стрептококков и стафилококков, неактивен в отношении энтерококков. Пневмококки проявляют перекрестную устойчивость к цефалоспорином 2-го поколения.

28.1.3.4. Цефалоспорины 3-го поколения

Препараты обладают широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий. Они активны в отношении стрептококков, менее активны в отношении стафилококков, высокоустойчивы к действию β -лактамаз. Некоторые цефалоспорины 3-го поколения активны в отношении синегнойной палочки (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон). К цефалоспорином 3-го поколения относят многие препараты, часть из которых действительно обладает значительными клиническими преимуществами: цефотаксим (клафоран*), цефтриаксон (роцефин*), цефтазидим (фортум*), цефоперазон (цефобид*). Для приема внутрь используют цефиксим и цефтибутен (цедекс*).

Цефотаксим - важнейший представитель цефалоспоринов 3-го поколения. Он обладает высокой антимикробной активностью, широким спектром действия, включая клебсиеллы, энтеробактерии, синегнойную палочку, протей. В организме до 30% препарата инактивируется, чем объясняется наблюдаемое иногда несоответствие между высокой активностью *in vitro* и эффективностью в клинике, что особенно относится к бактериоидам, псевдо-зомонадам, энтерококкам и анафилококкам. Цефтриаксон (роцефин*) отличается от цефотаксима длительностью достигаемых в организме больного концентраций (8 ч и более после однократного введения), что позволяет вводить его 1-2 раза в сутки. Препарат отличается высокой стабильностью при хранении; 40-60% препарата выводится с желчью и мочой. Цефтазидим и цефоперазон (цефобид*) по антимикробным свойствам сходны с другими препаратами 3-го поколения. Они отличаются активностью в отношении синегнойной палочки и существенно меньшей активностью в отношении стрептококков. Как и все цефалоспорины, препараты действуют бактерицидно. Применяют их при инфекциях органов дыхания и заболеваниях мочеполовой системы, инфекциях костей, суставов и мягких тканей, менингите, заболеваниях желчных путей (благодаря высокой концентрации в желчи).

28.1.3.5. Цефалоспорины 4-го поколения

Цефепим (максипим*) близок к цефалоспорином 3-го поколения по активности в отношении грамотрицательных бактерий, но обладает более высокой способностью проникать через их внешнюю мембрану. Кроме того, он активен в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов. Более высокоустойчивы к гидролизу β -лактамазами и обладают иммуностимулирующим действием. Применяют ЛС в тех же случаях, что и препараты 3-го поколения, особенно показан при инфекциях у больных с ослабленным иммунитетом. Побочные явления при применении цефалоспоринов: аллергические реакции, лейкоцитопения и тромбоцитопения, боли в месте внутримышечного введения. Передозировка цефалоридина[®], цефалотина или совместное применение препаратов с потенциально нефротоксическими веществами (аминогликозидами) может приводить к поражению почек (нефротоксичности). Желудочно-кишечные расстройства при приеме внутрь наблюдаются редко и носят преходящий характер. Некоторые цефалоспорины (цефа-мандола, цефоперазона) вызывают антабусноподобные (дисульфирамоподобные) реакции при приеме с алкоголем, а также геморрагический синдром, так как нарушаются синтез протромбина и всасывание витамина К.

Препараты

Список Б

Цефаклор (*Cefaclorum*). Синоним: Альфацет[®].

Формы выпуска: капсулы по 0,25 и 0,5 г; гранулят для изготовления 2,5 или 5% суспензий во флаконах. Цефотаксим (*Cefotaxim*). Синоним: Клафоран*. Форма выпуска: флаконы по 0,5, 1 и 2 г. Цефтазидим (*Ceftazidimum*). Синоним: Фортум*.

Формы выпуска: флаконы по 0,25, 0,5, 1,0 и 2,0 г.

28.1.4. Карбапенемы. Монобактамы

28.1.4.1. Карбапенемы

Основным представителем карбапенемов является имипенем, который обладает мощным бактерицидным действием, нарушающим образование клеточной стенки бактерий, широким спектром действия и практически устойчивостью к действию β -лактамаз. Препарат высокоактивен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе анаэробных микроорганизмов. Имипенем быстро гидролизуется ферментом почечных канальцев дегидропептидазой, поэтому его комбинируют с циластатином, угнетающим фермент. Препарат тиенам*, представляющий комбинацию имипенема и циластатина, рассматривают как резервный антибактериальный препарат, предназначенный для лечения внутрибольничных инфекций. Показания к назначению тиенама включают тяжелые инфекции, безуспешно леченные другими препаратами, смешанные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, инфекции, вызванные множественнорезистентными энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином. Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β -лактамами антибактериальными средствами (пенициллинами, цефалоспорином) ввиду их антагонизма. Применяют их только парентерально, вводят внутривенно и внутримышечно; нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами. Среди нежелательных реакций наиболее часто встречаются аллергические реакции (сыпь, крапивница, отек, бронхоспазм), диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея). Иногда наблюдают эпилептические припадки, миоклонию, нарушение вкуса и др.

28.1.4.2. Монобактамы

Азтреонам оказывает бактерицидное действие, с пенициллинсвязывающим белком и ингибируя синтез пептидогликана, вызывает гибель чувствительных микроорганизмов. Активен в отношении грамотрицательных бактерий. Применяют препарат при тяжелых генерализованных системных инфекциях. Он показан при аллергических проявлениях на пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы.

28.1.5. Аминогликозиды

К аминогликозидам относят препараты, содержащие аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоном. Первый антибактериальный препарат этой группы стрептомицин был открыт в 1943 г. У аминогликозидов широкий спектр действия, они активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Некоторые из них эффективны при инфекционных заболеваниях, вызванных микобактериями туберкулеза и синегнойной палочкой.

28.1.5.1. Классификация аминогликозидов

- I поколение: стрептомицин, мономицин», неомицин, канамицин.
- II поколение: гентамицин, тобрамицин, сизомицин.
- III поколение: амикацин.

Стрептомицин обладает широким спектром действия, влияя не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы. Он подавляет жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, возбудителей туляремии, бруцеллеза. Механизм противомикробного действия стрептомицина, как и других ами-ногликозидов, основан на угнетении синтеза белка рибосомами в микробной клетке. Стрептомицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и плохо проникает через слизистые оболочки, поэтому при назначении в форме аэрозоля он подавляет инфекцию только местно, в просвете бронхов и альвеол. Для получения резорбтивного эффекта стрептомицин вводят внутримышечно. В таком случае он хорошо реабсорбируется, активные концентрации в плазме сохраняются до 24 ч, поэтому и препарат можно назначать 1-2 раза в сутки. В плазме около 30% стрептомицина связывается с белками. Препарат равномерно и быстро распределяется в организме. При повторных инъекциях достаточно высокие концентрации препарата создаются в плевральной жидкости, но через гематоэнцефалический барьер он проникает плохо. Для создания эффективной концентрации в спинно-мозговой жидкости стрептомицин следует вводить эндолумбально. Примерно 70-90% введенной дозы стрептомицина выводится почками в неизменном виде. При заболевании почек, когда нарушена функция выведения, дозу стрептомицина рекомендуют снижать на 30-50%. Стрептомицин и другие аминогликозиды могут вызывать тяжелые осложнения: нарушение равновесия и слуха (ототоксическое действие), что в 8% случаев может привести к глухоте. Недопустимо одновременное назначение стрептомицина и других аминогликозидов из-за резкого усиления токсического действия. Стрептомицин проникает через плаценту, поэтому его введение в конце беременности может нарушить развитие органа слуха и привести к рождению глухого ребенка. Нефротоксичность проявляется отрицательным повреждающим воздействием на почечные канальцы. Частота поражения почек при лечении аминогликозидами достигает 17%. Препараты вводят внутримышечно и в полости тела (плевральную, брюшную и др.). Для введения под оболочки мозга при менингите применяют стрептомицин-хлоркальциевый комплекс, который обладает меньшим раздражающим действием. Применяют препараты стрептомицина, главным образом, для лечения всех форм туберкулеза, а также чумы, туляремии, бруцеллеза, менингита, кишечных и мочеполовых инфекций. К стрептомицинам быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза и других микобактерий, поэтому их следует назначать лишь после лабораторного подтверждения чувствительности выделенных микроорганизмов. Препараты стрептомицина оказывают раздражающее действие и вызывают болезненность при введении. Нередко возникают аллергические реакции (сыпь, отек слизистых оболочек, зуд), возможен анафилактический шок.

Неомицин (смесь неомицинов: неомицин А, неомицин С, неомицин В) является комплексным антибактериальным препаратом. Обладает широким спектром действия, подавляет развитие грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. На спирохеты, патогенные грибы и некоторые вирусы влияния не оказывает. Противомикробное бактерицидное действие неомицина связано с угнетением внутриклеточного синтеза белка. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается относительно медленно. При приеме внутрь неомицина сульфат всасывается плохо, поэтому действие его при таком пути введения ограничено в основном пищеварительным трактом. Неомицин используют для лечения энтеритов, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. Рационально применение препарата при устойчивости соответствующих возбудителей к другим антибактериальным препаратам. Неомицин может быть эффективен при подготовке больных к операциям на пищеварительном тракте с целью частичной «стерилизации» кишечника. Положительным качеством препарата является высокая активность в отношении кишечной палочки, некоторых штаммов протей и синегнойной палочки. Из побочных явлений возможны диспепсические явления, аллергические реакции, кандидамикоз. Неомицин применяют также местно в виде мази. Назначают его при

лечении инфицированных ран, некоторых кожных болезней (пиодермии) и заболеваниях глаз. Наружно неомицин в ряде случаев применяют вместе с глюкокортикоидами. При этом противомикробный эффект сочетается с противовоспалительным. Препарат входит в состав комбинированных глазных капель Макситрол[®], активными действующими веществами которых являются неомицин 3500 ЕД, полимиксин В сульфат 6000 ЕД и дексаметазон 1% (1 мг). Применяют их при бактериальных острых блефаритах, конъюнктивитах, кератитах, иридоциклите. С неповрежденной кожной поверхности и слизистых оболочек практически не всасывается. Парентерально (в мышцу, в вену) неомицин вводить запрещено из-за сильного токсического действия на почки и слуховой нерв. Неомицин входит в состав мази Локакортен[®], а также в состав капель Софрадекс[®].

Канамицин имеет широкий спектр действия, обладает бактерицидным свойством в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, возбудителей туберкулеза. Он менее токсичен, чем неомицин. Канамицин вводят внутримышечно, внутривенно, в полости, в виде аэрозолей ингаляционным путем для лечения туберкулеза. Препарат назначают в случае устойчивости микобактерий туберкулеза к стрептомицину и другим противотуберкулезным средствам. Канамицин применяют внутрь в таблетках для лечения кишечных инфекций (дизентерии, энтероколитов). Канамицин противопоказан при поражениях почек, печени, слухового нерва.

Мономицин[®] по спектру антимикробного действия соответствует неомицину и канамицину, но менее активен. Значительно слабее, чем стрептомицин и канамицин, он угнетает возбудителей туберкулеза. Препарат оказывает выраженное действие в отношении дизентерийной амебы и лейшманий. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается плохо, поэтому в таблетках рекомендуют его употреблять для лечения кишечных инфекций (дизентерия). При введении в мышцы хорошо проникает во многие органы и ткани, выделяется с мочой и в незначительных количествах с желчью. Мономицин[®] применяют для лечения перитонитов (можно ввести в брюшную полость), гнойных поражений (абсцесс) легких и плевры, инфекций мочевыводящих путей. Препарат противопоказан при тяжелых поражениях печени, почек и слухового нерва.

К аминогликозидам 2-го поколения относят гентамицин, сизомицин и тобрамицин. *Гентамицин* - основной и наиболее применяемый из аминогликозидов препарат, обладает широким спектром действия, подавляя рост большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий. Наиболее важное значение имеет его активность в отношении синегнойной палочки, протей, кишечной палочки, а также стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину. Бактерицидное действие гентамицина связано с угнетением синтеза белка. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается недостаточно, поэтому препарат назначают в основном внутримышечно и местно. Максимальное количество гентамицина в плазме крови при введении в мышцы накапливается через 60 мин. Антимикробные концентрации сохраняются в организме 8-12 ч. Через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях почти не проникает. Препарат выделяется почками преимущественно в неизменном виде. Гентамицин (гарамицин[®]) применяют, главным образом, при инфекциях, вызванных возбудителями, устойчивыми к другим антибактериальным препаратам. Он активен при инфекциях мочевыводящих путей, дыхательных путей (пневмониях, плевритах, абсцессах легкого), хирургических инфекциях (перитоните, хирургическом сепсисе), инфекционных поражениях кожи при фурункулезе, дерматитах и ожогах. Следует учитывать, что гентамицин, как и все препараты второго поколения, обладает большой нефротоксичностью и оказывает токсическое действие на слуховой нерв.

Сизомицин - природный антибактериальный препарат, по спектру действия близок к гентамицину, но превосходит его по активности в отношении протей, клебсиеллы, энтеробактерий, синегнойной палочки. В сочетании с полусинтетическими пени-циллинами и цефалоспоридами его антимикробный эффект усиливается. Препарат эффективен при лечении сепсиса, септического эндокардита, перитонита, инфекций моче- и желчевыводящих путей, органов дыхания (пневмонии, абсцессе легкого), кожи. Дозируют сизомицин в микрограммах на 1 кг массы тела, средняя разовая доза - 1 мг/кг, суточная - 2 мг/кг.

Тобрамицин - антибактериальный препарат природного происхождения, по всем параметрам близок к гентамицину, но превосходит его по активности в отношении синегнойной палочки.

Амикацин - полусинтетическое производное канамицина, практически не разрушается ферментами микроорганизмов, устойчивых к другим аминогликозидам, поэтому эффективен по отношению к ним. Основные показания к его назначению: тяжелые инфекции различной локализации, вызванные возбудителями, устойчивыми к другим аминогликозидам.

Препараты

Список Б

Стрептомицина сульфат (*Streptomycini sulfas*).

Высшие дозы для взрослых: разовая - 1 г, суточная - 2 г.

Форма выпуска: флаконы по 0,25, 0,5 и 1 г.

Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс* (*Streptomycini et Calcii chloridum*)

Форма выпуска: порошок лиофилизированный во флаконах по 0,1, 0,2 и 0,5 г.

Гентамицин (*Gentamycinum*). Синоним: Гарамидин®.

Формы выпуска: флаконы по 0,08 г; 0,1% мазь; 2,5% линимент.

28.1.6. Тетрациклины

Первый тетрациклин (хлортетрациклин[®]) был получен из лучистых грибов в 1945 г., второй (окситетрациклин) - в 1948 г. Тетрациклины обладают широкой антимикробной активностью. Они подавляют грамположительные бактерии: различные кокки, дифтерийную палочку, возбудителей коклюша, сибирской язвы, столбняка, газовой гангрены, ботулизма, дизентерии, паратифов, брюшного тифа, холеры, чумы, а также крупные вирусы (пситтакоз, трахому), некоторые простейшие (амебы, трихомонады). Тетрациклины с успехом используют при лечении заболеваний, вызванных устойчивыми к другим препаратам штаммами микроорганизмов. Механизм противомикробного действия тетрациклинов заключен в торможении синтеза белка в бактериях. Основной путь введения тетрациклинов - *per os*. Окситетрациклин и тетрациклин всасываются в желудочно-кишечном тракте не полностью, особенно у детей раннего возраста и у больных с нарушением кровообращения. Из прямой кишки препараты всасываются хуже, чем после приема внутрь, поэтому при назначении свечей дозу тетрациклинов надо увеличивать. Полусинтетические тетрациклины метациклин (рондомицин[®]) и доксициклин (вибрамицин[®]) всасываются в ЖКТ хорошо. Для инъекций применяют хорошо растворимые в воде гидрохлориды тетрациклина* и окситетрациклина*, а также морфоциклин*. Тетрациклины хорошо проникают в ткани, но биодоступность природных тетрациклинов в 2 раза снижается под влиянием пищи. Рекомендуют принимать тетрациклины натощак или через 2 ч после приема пищи. При лечении тетрациклинами не следует принимать пищу, богатую кальцием или

железом, так как образуются трудно всасывающиеся комплексы. Их активные концентрации после однократного приема наблюдаются в печени, почках, легких, селезенке, а также в сердце, стенке кишечника, костях. Наибольшую концентрацию обнаруживают в моче и желчи. В спинно-мозговую жидкость и камерные жидкости среды глаза тетрациклины проникают плохо. В некоторых тканях, например в легких, они накапливаются в количестве, превышающем концентрацию в крови, что объясняет высокую эффективность тетрациклинов при лечении легочных заболеваний. После повторных приемов происходит накопление тетрациклинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, печени, костях и зубах. Накапливаясь в слизистой оболочке кишечника, тетрациклины нарушают процессы переваривания и усвоения пищи, всасывания жирных кислот, солей железа, кальция, с которыми тетрациклины образуют нерастворимые комплексные соединения. Гепатотоксическое действие тетрациклинов чаще замечают у детей младшего возраста и у беременных.

Тетрациклины накапливаются в костной ткани (замедляется линейный рост костей), зубах и их закладках (зубы окрашиваются в желтый или коричневый цвет и происходит дефект эмали зубов), так как способны образовывать комплексные соединения с кальцием, приводя к нарушению развития зубов у детей. Именно поэтому их нельзя назначать детям до 8 лет. Тетрациклинам присущ фототоксический эффект (фотосенсибилизация: под влиянием ультрафиолетовых лучей происходит поражение кожи и ногтей). Тетрациклины оказывают тератогенное действие (вызывают уродства плода) и противопоказаны беременным. Следует с большой осторожностью назначать их детям первых месяцев жизни, а также при наличии у них заболеваний печени и крови. Метациклин[®] хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте; активная концентрация препарата в крови сохраняется 12 ч. Метациклин[®] не вызывает фотосенсибилизации кожи. Доксициклин очень хорошо всасывается из кишечника, элиминирует медленно, поэтому его назначают 1 раз в сутки; не кумулируется при нарушении функции почек, даже при уремии.

Препараты

Список Б

Тетрациклин (*Tetracyclinum*).

Высшие дозы для взрослых: разовая - 0,5 г, суточная - 2 г.

Формы выпуска: таблетки по 50 000, 100 000, 250 000 ЕД; по 0,1 и 0,25 г; капсулы по 100 000 и 200 000 ЕД;

Тетрациклин гидрохлорид* (*Tetracyclini hydrochloridum*).

Высшая разовая доза для взрослых: внутримышечно 0,05-0,1 г.

Формы выпуска: флаконы по 0,1 г; таблетки по 0,1 и 0,25 г.

Мазь тетрациклиновая 3%* (*Unguentum Tetracyclini*).

Формы выпуска: 3% (30 000 ЕД/г) мазь по 10, 15, 30 г.

Мазь тетрациклиновая глазная 1%* (*Unguentum Tetracyclini ophthalmicum*).

Форма выпуска: 1% (10 000 ЕД/г) мазь по 3,0 и 10,0 г.

Метациклин[®] (*Metacyclinum*).

Синоним: Рондомицин[®].

Форма выпуска: капсулы по 0,15 и 0,3 г.

Доксициклин (*Doxycyclinum*).

Синоним: Вибрамицин[®].

Форма выпуска: капсулы по 0,1 г; 0,1 г флаконы по 5 мл раствор для инъекций.

28.1.7. Макролиды

К макролидам относят препараты, которые содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками (аминосахарами). В зависимости от числа атомов углерода, составляющих кольцо, выделяют 14-членные, 15-членные (азалиды) и 16-членные макролиды. Макролиды делят на две большие группы: природные (эритромицин, олеандомицин) и полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин, азитро-мицин).

В настоящее время из всех существующих антибактериальных препаратов макролиды являются самыми безопасными. Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, макролиды ингибируют процесс транслокации, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы. В зависимости от вида микроорганизма и концентрации препарата (дозозависимый эффект) макролиды оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Макролиды угнетают грамположительные бактерии, подавляют развитие грамотрицательных кокков, палочки дифтерии, возбудителей бруцеллеза, амёбной дизентерии. Особенностью действия эритромицина и олеандомицина является бактериостатическое действие в отношении форм бактерий, устойчивых к широко применяемым антибактериальным препаратам (пенициллинам, стрептомицинам, тетрациклинам). Основные побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения, риск которых не превышает 5%. В редких случаях развиваются аллергические реакции, реже - холестатический гепатит. Пища не влияет на всасывание полусинтетических макролидов и значительно снижает биодоступность при приеме природных макролидов. Полусинтетические препараты также реже вызывают побочные эффекты.

Эритромицин продуцируется актиномицетами (лучистыми грибами). Из желудочно-кишечного тракта он всасывается хорошо. В кислой среде желудка препарат частично разрушается, поэтому вводить эритромицин следует в кислотоустойчивых капсулах или в форме кишечнорастворимых таблеток. Препарат легко проникает в различные ткани, в том числе преодолевает плацентарный барьер. В ткани мозга в обычных условиях не поступает. После однократного приема внутрь максимальная концентрация в крови достигается через 2-3 ч. Для поддержания терапевтического уровня в крови эритромицин следует вводить 4 раза в сутки. Препарат выделяется с фекалиями и частично с мочой. К эритромицину быстро развивается устойчивость микроорганизмов. Эритромицин в таблетках и капсулах наиболее широко используют для лечения пневмоний, бронхитов различной этиологии, скарлатины, ангины, гнойных отитов, дифтерии, раневых инфекций. При тяжелом течении инфекционного заболевания препарат вводят внутривенно. Местно (в виде мази) его применяют для лечения гнойных заболеваний кожи, инфицированных ран, пролежней и ожогов. Эритромицин малотоксичен и редко вызывает побочные явления. Иногда возникают диспепсические нарушения (тошнота, рвота), аллергические реакции.

Олеандомицин по свойствам и показаниям к применению близок к эритромицину, но по активности уступает ему. Продолжительность действия 5-6 ч. Токсичность низкая. Он оказывает более выраженное раздражающее действие, чем эритромицин. В медицинской практике олеандомицин применяют внутрь и внутривенно. Выпускают комбинированный препарат

олеандо-мицина с тетрациклином - олететрин* (препарат, состоящий из смеси 1 части олеандомицина фосфата и 2 частей тетрациклина).

Новые макролиды - кларитромицин (клацид*), рокситромицин (рулид*), азитромицин (сумамед*) - сходны с эритромицином по спектру действия, хотя между ними имеются некоторые различия. Кларитромицин обладает высокой активностью в отношении хла-мидий, моракселл и легионелл, а азитромицин оказывает более выраженное действие в отношении гемофильной палочки, шигелл, сальмонелл. Важной особенностью макролидов является их способность проникать внутрь клеток организма человека, где они создают высокие внутриклеточные концентрации (фагоциты, моноциты, фибробласты), которые превышают в десятки раз сывороточную. Они накапливаются в легочной ткани, бронхиальном секрете, миндалинах, слизистой оболочки ЖКТ, коже, тканях глаза, уха, матке и плаценте. Важным преимуществом полусинтетических макролидов является более длительный период полувыведения, что позволяет их назначать 1-2 раза в сутки. При нормальной функции почек $T_{1/2}$ у эритромицина составляет 2-3 ч, у кларитромицина 5-7 ч, 10-20 ч у рокситромицина, а у азитромицина более 48 ч. Макролиды применяют для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхите, фарингите, остром синусите), дифтерии, скарлатины, коклюша, отита, при инфекциях кожи, мягких тканей, органов малого таза, полости рта, при инфекциях, передаваемых половым путем, и эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, с целью круглогодичной профилактики ревматизма.

Препараты

Список Б

Эритромицин (*Erythromycinum*).

Высшие дозы внутрь: разовая - 0,5 г, суточная - 2 г.

Формы выпуска: капсулы по 100 и 200 мг; мазь по 3, 7, 10, 15 и 30 г (в 1 г 10 000 ЕД); таблетки по 0,1 и 0,25 г; эритромицина фосфат* во флаконах по 0,05, 0,1 и 0,2 г.

Олеандомицин (*Oleandomycinum*).

Высшие дозы для взрослых: разовая - 0,5 г, суточная - 2 г. Формы выпуска: таблетки по 0,125 г; флаконы по 0,1, 0,25, 0,5 г. Олететрин* (*Oletetrinum*).

Высшая доза для взрослых: разовая - 0,25 г, суточная - 1-1,5 г. Формы выпуска: капсулы по 0,25 г; таблетки 0,125 и 0,25 г, мазь олететриновая в тубах по 15 и 30 г.

Рокситромицин (*Roxithromycinum*). Синоним: Рулид*. Форма выпуска: таблетки по 0,15 г.

Азитромицин (*Azithromycinum*). Синоним: Сумамед*.

Формы выпуска: капсулы по 0,25 г; таблетки по 0,125, 0,5 г; сироп, содержащий в 1 мл 0,02 или 0,04 г, порошок для приготовления суспензий (0,1, 0,2 или 0,25 г в 5 мл) во флаконах по 20 и 30 мл.

28.1.8. Фениколы

Хлорамфеникол (левомецетин*) выделен в 1947 г. из лучистых грибов. Получение хлорамфеникола в промышленных масштабах осуществляют путем химического синтеза. Препарат обладает широким спектром действия, оказывает влияние на грамотрицательные бактерии и кокки, а также риккетсии и крупные вирусы. На грамположительные кокки и спирохеты действует слабее, чем тетрациклины. Механизм бактериостатического и бактерицидного действия препарата основан на угнетении синтеза белка на рибосомах. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и в просвете кишечника

обнаруживается в незначительных количествах. Именно поэтому при лечении кишечных заболеваний следует предпочесть левомицетина стеарат*, плохо всасывающийся из кишечника и долго остающийся в нем. Для инъекций используют хлорамфеникола натрия сукцинат*, хорошо растворяющийся в воде. Хлорамфеникол проникает во все жидкости и ткани организма, включая спинномозговую жидкость, проникает внутрь клеток и поэтому дает хороший эффект при внутриклеточной инфекции. Терапевтическая концентрация препарата в крови создается примерно через 2 ч после приема препарата *per os*. Исчезает хлорамфеникол из крови через 12-22 ч. В крови детей раннего возраста хлорамфеникол обнаруживают в более высоких концентрациях и более продолжительное время, чем у взрослых. В печени большая часть принятого хлорамфе-никола превращается в глюкуронид, выводимый почками путем активной канальцевой секреции. Лишь 5-10% от введенной дозы выделяются почками в неизменном виде. Хлорамфеникол применяют для лечения брюшного тифа и паратифов, дизентерии, бруцеллеза, туляремии, пневмонии, сыпного тифа, трахомы, гонореи и других инфекционных заболеваний. Препарат может вызывать тяжелые нарушения кроветворения (гематотоксический эффект) и функции печени (гепатотоксический эффект), поэтому его не рекомендуют применять в амбулаторных условиях. Противопоказано назначать хлорамфеникол новорожденным, так как вследствие незрелости ферментных систем нарушается метаболизм хлорамфеникола в печени, он кумулирует в организме и вызывает угнетение тканевого дыхания, что приводит к гипоксии (кислородному голоданию), которая проявляется дыхательными расстройствами: синюшностью (цианоз) кожных покровов, а в дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия и ацидоз, развивается кардиотоксическое действие. Такое осложнение называют серым синдромом новорожденных. В 40% случаев наблюдают летальный исход. Для хлорамфеникола характерно проявление кожных аллергических реакций (дерматит, сыпь, раздражение) и диспепсических явлений (тошнота, рвота, боль в области живота). Применение препарата сопровождается подавлением микрофлоры кишечника с развитием дисбактериоза.

Применяют хлорамфеникол местно для профилактики и лечения глазных инфекционных заболеваний (конъюнктивита, кератита, блефарита) в виде 0,25% глазных капель и 1% глазного линимента. Местно используют также линимент Синтомицин*(рацемическую смесь хлорамфеникола и его правовращающего изомера в соотношении 1:1) и комбинированную мазь Левомеколь*. Такие препараты применяют при поражениях кожи, гнойных ранах, ожогах, фурункулезе. Для лечения инфицированных ран (в том числе вялозаживающих ран), трофических язв, ожогов, зудящего дерматита, микробной экземе применяют наружно комбинированный препарат Олазол*, в аэрозоле антибактериальное действие оказывает хлорамфеникол.

Препараты

Список Б

Хлорамфеникол (*Chloramphenicolum*). Синоним: Левомицетин*.

Высшие дозы для взрослых: разовая - 1 г, суточная - 4 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 г; капсулы по 0,1 и 0,25 г; суппозитории вагинальные по 0,25 г; линимент 1 и 5%, 0,25% водный раствор во флаконах по 10 мл (глазные капли).

Для наружного применения 0,25, 1, 3 и 5% спиртовые растворы.

Хлорамфеникола стеарат^o (*Laevomycetini stearas*).

Формы выпуска: таблетки по 0,25 г; гранулы (содержат 50% хлорамфеникола стеарата и 50% сахара); 5% суспензия.

Хлорамфеникола сукцинат растворимый[®] (*Laevomycetini succinas solubile*).

Форма выпуска: во флаконах по 0,5 и 1,0 г. Синтомицина линимент* (*Linimentum Synthomycini*). Форма выпуска: в 100 г линимента содержится 1, 5 и 10 г хлорам-феникола.

Левомеколь* (*Laevomecol*).

Формы выпуска: в 100 г мази содержится 0,75 г хлорамфени-кола.

28.1.9. Антибактериальные препараты разных групп

28.1.9.1. Полимиксины

Полимиксины выделены из бактерий в 1947 г. Их относят к антибактериальным препаратам-полипептидам. Он представляет вещество, продуцируемое спорообразующими бактериями *Bacillus polymyxa* или другими родственными микроорганизмами. Практическое применение нашли полимиксина В сульфат* и полимиксина-М-сульфат*, которые по спектру действия близки. Они преимущественно активны в отношении грамотрицательных бактерий. К ним чувствительны синегнойная палочка, сальмонеллы, бруцеллы и другие бактерии. В больших концентрациях полимиксины обладают бактерицидным действием. Полимиксина В сульфат* вводят внутримышечно, внутривенно, в спинно-мозговой канал, полости, внутрь и применяют местно при пневмониях, абсцессах легкого, сепсисе, менингите, инфекциях мочевыводящих путей, инфицированных ожогах и инфекциях ЖКТ. Полимиксина-М-сульфат* применяют только внутрь и местно, парентеральное введение противопоказано из-за высокой токсичности препарата. Отрицательное действие полимиксинов наблюдают редко. При парентеральном введении могут возникнуть нейро- и нефротоксические явления. Нейротоксическое действие проявляется головокружением, головными болями, сонливостью или раздражительностью, иногда нарушением зрения и речи. Возможно развитие суперинфекции.

28.1.9.2. Гликопептиды

Ванкомицин обладает узким спектром бактерицидного действия в отношении практически всех грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, коринебактерий - возбудителя дифтерии), на гра-мотрицательные микроорганизмы не действует. Препарат активен в отношении большинства штаммов, устойчивых к пенициллину и другим антибактериальным средствам. Из желудочно-кишечного тракта он не всасывается. Вводят препарат только внутривенно инстилляционно (при введении под кожу наблюдают выраженное раздражающее действие). Он хорошо проникает в различные органы и ткани; выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде. Ванкомицин нарушает формирование клеточной оболочки, синтез РНК и изменяет проницаемость цито-плазматической мембраны микроорганизмов. Его применяют при тяжелых инфекциях, вызванных устойчивыми возбудителями к другим препаратам или при аллергии к β-лактамам антибактериальным средствам. При его применении могут возникать аллергические реакции (сыпь, крапивница, лихорадка), тромбофлебиты, нефротоксические реакции, вплоть до необратимого снижения функций почек. У некоторых больных наблюдают головную боль, снижение слуха.

28.1.9.3. Линкозамиды

Линкомицин по антимикробным свойствам близок к эритромицину, но активен в отношении стрептококков, стафилококков. В отличие от эритромицина, он действует на фекальные стрептококки, возбудителей сибирской язвы и не действует на менингококки, гонококки.

Выпускают препарат в виде линкомицина гидрохлорида* в ампулах для введения в мышцы и капсулы для приема внутрь. Он хорошо проникает во многие органы и спинномозговую жидкость. Клиндамицин (далацин*, клиндафер*) - полусинтетическое производное линкомицина. Препарат более активен в отношении неспорообразующих грамотрицательных бактерий (бактероидов). Применяют линкомицин и клиндамицин при остеомиелите, септическом артрите, дифтерии, абсцессах, тяжелых анаэробных инфекциях.

Фузидовая кислота в большинстве случаев действует бактерио-статически, быстро подавляя синтез белка. Она высокоэффективна в отношении стафилококков, менингококков и гонококков, устойчивых к другим препаратам. Она не оказывает влияния на грамотрицательные микроорганизмы (стрептококки, кишечную палочку, сальмонеллы), не оказывает влияния на грибы и простейшие. Она хорошо всасывается из кишечника и проникает во многие органы, а также спинно-мозговую жидкость, костную ткань и через плаценту. Применяют препарат при сепсисе, эндокардите, остеомиелите, пневмонии и др. При тяжелом течении болезни комбинируют с пенициллином^р, эритромицином.

Фузафунгин (биопарокс*) - бактериостатический антибактериальный препарат для местного применения (аэрозоль), системного действия не оказывает. В плазме крови он не определяется, препарат остается на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Он обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью. Биопарокс в виде микрочастиц проникает в наиболее удаленные и труднодоступные отделы дыхательных путей, активен в отношении большинства возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. Препарат снижает продукцию свободных кислородных радикалов и ранних провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО). Он устраняет раздражение слизистых оболочек, болевой синдром, уменьшает отек. Биопарокс применяют при ринитах, фарингитах, ринофарингитах, ларингитах, трахеитах, тонзиллитах и бронхитах. Возможны раздражение носоглотки, приступы чиханья, аллергические реакции и бронхоспазм.

Препараты

Список Б

Полимиксина В сульфат* (*Polymyxini B sulfas*).

Форма выпуска: флаконы по 0,025 г (250 000 ЕД) и 0,05 г (500 000 ЕД).

Полимиксина-М-сульфат* (*Polymyxini M sulfas*).

Формы выпуска: таблетки по 0,01 г (100 000 ЕД) и 0,05 г (500 000 ЕД); мазь в тубах по 10 и 30 г; флаконы по 500 000 и 1 000 000 ЕД.

Ванкомицин (*Vancomycin*).

Форма выпуска: флаконы по 0,5 и 1,0 г.

Фузидовая кислота.

Форма выпуска: таблетки по 0,12, 0,125 и 0,25 г.

28.2. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ СРЕДСТВА

Сульфаниламидные препараты являются производными сульфаниловой кислоты. В 1935 г. немецкий исследователь Г. Домагк обнаружил, что диазосоединение пронтозил^р (красный стрептоцид^р) оказалось очень эффективным при лечении мышей, зараженных гемолитическим стрептококком. За открытие и внедрение пронтозила в медицинскую практику Г. Домагку была

присуждена Нобелевская премия. Французские химики доказали, что в молекуле прontosила противомикробным свойством обладает сульфаниламид (амид сульфаниловой кислоты), который назвали белым стрептоцидом*. Открытие имело очень важное научное и практическое значение, так как позволило выделить активное ядро и на его основе создать многочисленные противомикробные средства. Основные сульфаниламидные препараты созданы путем замещения водорода в амидной группе на различные радикалы.

Антимикробное влияние сульфаниламидных препаратов объясняют их конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой (рис. 28.1). Известно, что парааминобензойная кислота входит в состав фолиевой кислоты (витамина, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот и белков). Благодаря сходству парааминобензойной кислоты с сульфаниламидными веществами они вытесняют ее из процесса синтеза фолиевой кислоты. Считают, что сульфаниламидные препараты также угнетают фермент дигидро-птероатсинтетазу, нарушая синтез дигидрофолиевой кислоты. В результате нарушается синтез пуриновых и пиримидиновых оснований. Синтез белков в микроорганизмах нарушается, их размножение и рост приостанавливаются.

По эффективности сульфаниламиды значительно уступают современным химиотерапевтическим средствам, так как к ним быстро развивается устойчивость микроорганизмов.

Спектр антимикробного действия сульфаниламидов достаточно широк. Они подавляют рост и размножение бактерий (стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, холерного вибриона, сибиреязвенной палочки), крупных вирусов - возбудителей трахомы, простейших (плазмодий малярии, возбудителей токсикоинфекций, патогенных грибов - актиномицетов).

Всасывание сульфаниламидов после приема внутрь происходит преимущественно в тонкой кишке. Распределение сульфани-

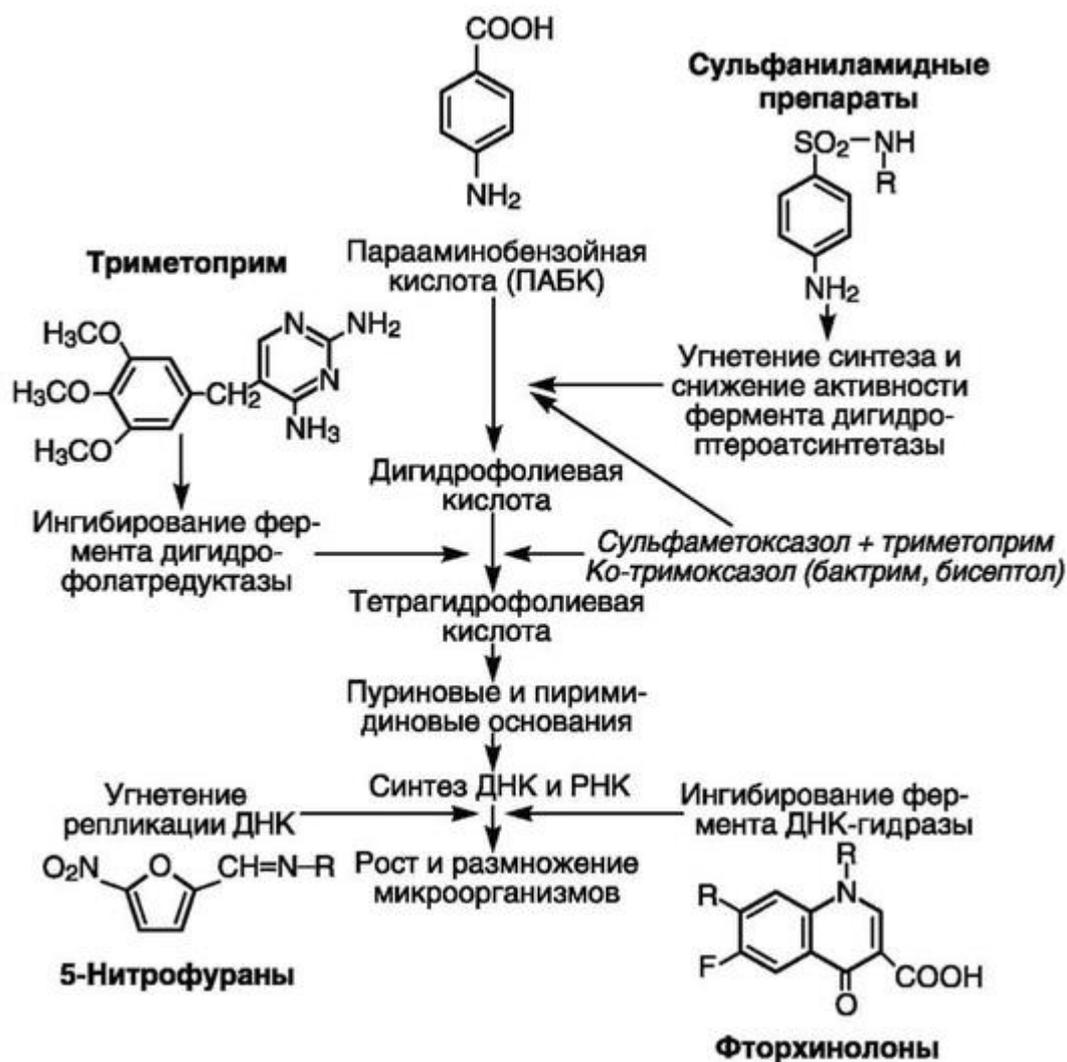


Рис. 28.1. Механизм действия сульфаниламидных препаратов, фторхинолонов и производных нитрофурана

ламидов в организме после всасывания происходит равномерно. Их обнаруживают в спинно-мозговой жидкости, в полости суставов, они проходят через плаценту. В организме сульфаниамиды подвергаются ацетилированию (водород аминогруппы замещается остатком уксусной кислоты). Степень ацетилирования для различных препаратов сильно колеблется. Ацетилирование приводит к утрате химиотерапевтической активности, поэтому для лечебных целей наиболее пригодны те препараты, которые в меньшей степени подвергаются ацетилированию. По сравнению с исходными препаратами, ацетильные производные менее растворимы в воде и выпадают в осадок. Сульфаниамиды из организма главным образом выводятся почками.

Существует несколько классификаций сульфаниамидов. В зависимости от вида действия различают сульфаниамиды резорбтивного действия и местного действия. По скорости выделения сульфаниамиды можно разделить на четыре группы: короткого, среднего, длительного и сверхдлительного действия. За критерий продолжительности действия принимают период полуэлиминации ($T_{1/2}$). Существует классификация сульфаниамидов в зависимости от продолжительности эффекта (табл. 28.2).

Классификация сульфаниамидов на препараты короткого действия (до 10 ч): сульфаниамид (стрептоцид*), сульфатиазол (норсульфазол*), сульфадимидин (сульфадимезин*), сульфаэти-дол (этазол*); препараты средней продолжительности действия (до 16 ч): сульфадиазин (сульфазин*),

сульфацетамид (сульфацил-натрия*); препараты длительного действия (до 48 ч): сульфаметоксипиридазин (сульфапиридазин*), сульфамонотоксин, сульфа-диметоксин; препараты сверхдлительного действия (более 64 ч): сульфален.

Лечебный эффект развивается быстро, если возбудитель чувствителен к сульфаниламидам. Сульфаниламидные препараты применяют для лечения многих инфекционных заболеваний разной локализации. Средства, хорошо всасывающиеся из кишечника, используют для лечения болезней, вызванных чувствительными к сульфаниламидам возбудителями: пневмонии, менингита, стафилококкового и стрептококкового сепсиса, ангины, рожистого воспаления, раневых инфекций, инфекций моче-выводящих путей и перитонитах. В тех случаях, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию препарата в крови, можно ввести внутривенно сульфатазол (норсульфазол*), сульфаэтидол (этазол*).

Сульфаниламиды часто применяют в сочетании с антибактериальными препаратами. Прием сульфаниламидов угнетает кишечную флору, вследствие чего в кишечнике уменьшается синтез витаминов группы В, поэтому рекомендуют дополнительно назначать указанные витамины с профилактической целью. Побочные явления при лечении сульфаниламидами наблюдают довольно часто, особенно в случаях применения повышенных доз препарата.

При несоблюдении пациентами рациональных условий применения сульфаниламидов может развиваться кристаллурия (осаждение ацетилированных сульфаниламидов в почечных канальцах), в моче появляются белок и кровь. Наиболее часто осложнение вызывают плохо растворимые сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия. Такое побочное явление можно предупредить, если запивать сульфаниламиды обильным щелочным питьем. Именно поэтому обязательным условием при применении сульфаниламидов является обильное щелочное питье для предупреждения кристаллурии.

Таблица 18. Классификация резорбтивных сульфаниламидов по продолжительности действия

Препарат МНН	синоним	Суточная доза, г		Продолжительность действия	Интервал между приёмами
		начальная	поддерживающая		
Сульфатазол Сульфадимидин	Норсульфазол* Сульфадимезин*	4-6	3-4	Короткое	6-9 ч
Сульфацетамид Сульфадиазин	Сульфацил-натрия* Сульфазин*	2-3	1-2	Среднее	10-16 ч
Сульфаметоксипиридазин Сульфа-диметоксин	Сульфапири-дазин*	0,5-1	0,5-1	Длительное	24-40 ч
Сульфален		1	0,2	Сверхдлительное	более 80 ч

Иногда наблюдают аллергические поражения кожи, проявляющиеся разного рода сыпями, фотосенсибилизацию (повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам), поэтому следует избегать воздействия прямых солнечных лучей. Со стороны кроветворения в некоторых случаях, особенно при длительном лечении, отмечают угнетение лейкопоэза, что выражается лейкопенией и агранулоцитозом. К числу опасных явлений относят также гемолитическую анемию. При лечении сульфаниламидами рекомендуют систематически производить анализ крови.

Значительно усиливается противомикробное действие сульфаниламидов в сочетании их с производным диаминопиридина - триметопримом, который

тормозит превращение дигидрофолие-вой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту вследствие ингибирования дигидрофолатредуктазы. Триметоприм оказывает бактериостатическое действие в течение 12 ч.

Перспективным является комбинирование двух действующих веществ, каждое из которых оказывает антимикробное бактериостатическое действие, приводящее к синергизму, увеличению бактерицидной активности, вызывающей гибель микроорганизмов. Действие сохраняется около 12 ч при приеме 2 таблеток в день (утром и вечером). Комбинированные препараты *ко-тримокса-зол* (бактрим*, бисептол*) содержат 5 частей сульфаметоксазола и 1 часть триметоприма. Ко-тримоксазол и другие близкие по составу комбинированные препараты применяют при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, инфекциях ЖКТ, хирургических инфекциях и др. Наиболее частыми побочными эффектами являются диспептические явления и кожные аллергические реакции. Возможны угнетение кроветворения и нарушения функций печени и почек.

Сульфаниламиды, действующие преимущественно местно, подразделяют в зависимости от их применения. Препараты, плохо всасывающиеся из кишечника, не оказывающие резорбтивного действия, применяют при кишечных инфекциях: фталилсульфа-тиазол (фталазол*), сульфатуанидин (сульгин*). Их прием создает высокую концентрацию сульфаниламида в содержимом кишечника, на всем его протяжении, при очень низком его содержании в крови и органах. Такие препараты непригодны для лечения общих инфекций, но весьма активно подавляют кишечную микрофлору, что используют при бациллярной дизентерии, колитах, а также при подготовке к операциям на кишечнике. Сульфациетамид наиболее широко используют при глазных инфекциях (конъюнктивите, блефарите, гнойных язвах роговицы и др.) в виде 10-20% растворов и мази. Сульфадиазин (сульфазина серебряная соль*, дермазин*, сульфаргин*) применяют для профилактики и лечения гнойных ран, ожогов, трофических язв, пролежней, длительно незаживающих ран; сульфатиазол серебра (аргосульфан*) используют наружно в виде 2% крема для окклюзионных повязок на раны или открытым способом. Аналогичными по действию и применению с вышеназванными препаратами являются мафенид (мафенида ацетат*) и комбинированный препарат Альгимаф* для лечения ожогов, длительно незаживающих трофических язв и ран.

Для лечения неспецифического язвенного колита, болезни Крона (инфекционное заболевание с изъязвлением слизистой оболочки различных отделов ЖКТ), комплексного лечения ревматоидного артрита используют комбинированные препараты сульфаниламидов с салициловой кислотой. Препараты проявляют антибактериальное, противовоспалительное, иммунокорректирующее и антиоксидантное действия. Салазопиридазин* (месалазин), салазодиметоксин*, сульфасалазин в организме метаболизируются с образованием 5-аминосалициловой кислоты, сульфапиридазина и сульфадиметоксина, сульфапиридина соответственно. Для ректального введения применяют суспензию и суппозитории. Для предупреждения рецидивов препараты используют длительно, постепенно уменьшая дозу. При нежелательных побочных эффектах препараты следует отменить.

Препараты

Список Б

Высшие дозы сульфаниламидов для взрослых внутрь: разовая - 2 г, суточная - 7 г.

Сульфаниламид (*Sulfanilamidum*). Синоним: Стрептоцид*.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,3 и 0,5 г; мазь 10% - 30,0 г; линимент 5% - 30,0 г.

Сульфадимидин (*Sulfadimidinum*). Синоним: Сульфадимезин.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Сульфадиметоксин (*Sulfadimetoxinum*).

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,2 и 0,5 г.

Сульфаметоксипиридазин (*Sulfamethoxyypyrazine*).

Синонимы: Сульфален.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г.

Сульфацетамид (*Sulfacetamidum natricum*).

Синонимы: Сульфацил натрия*.

Формы выпуска: 20% раствор в тубиках-капельницах 1,5 мл и во флаконах по 10 мл.

Сульфадиазин (*Silver sulfadiazine*).

Синонимы: Сульфазина серебряная соль*, Сульфаргин*. Форма выпуска: 1% мазь в тубах по 50,0 и 180,0 г и в стеклянных банках по 500,0 г.

Ко-тримоксазол (*Co-Trinwxazolë*). Синонимы: Бактрим*, бисептол*.

Формы выпуска: таблетки по 0,48 г, 0,12 г (взрослые и детские). Месалазин (*Mesalazinë*). Синоним: Салазопиридазин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,25, 0,4, 0,5 г; драже по 0,25 и 0,5 г; суспензия 5% - 250 мл; свечи по 0,25, 0,5, 1 г.

28.3. ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Одна из синтетических противомикробных групп - производные хинолонов. Первый препарат - налидиксовая кислота, полученная в 1962 г. Она имеет узкий спектр действия, в основном, на грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, протей, сальмонеллы). К налидиксовой кислоте (неграм*, невиврамон*) быстро развивается резистентность бактерий, поэтому ее используют при инфекциях мочевыводящих путей, при кишечных инфекциях (энтериты, энтероколиты), воспалении среднего уха. Позже были получены другие производные хинолонов: оксолиновая кислота (диоксацин*) и пипемидовая кислота (палин*) - видоизмененная молекула кислоты налидиксовой. По антибактериальному спектру действия и по применению они существенно не отличаются от кислоты налидиксовой. При их применении наблюдают перекрестную устойчивость, могут развиваться побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, фототоксичность, головная боль, головокружение, тремор, судороги. При приеме препаратов, особенно при лечении инфекций мочевыводящих путей, необходимо поддерживать интенсивный диурез, поэтому таблетки (капсулы) следует запивать большим количеством воды, не менее одного стакана. Нефторированные хинолы относятся к 1-му поколению.

Введение одного или нескольких атомов фтора, а также различных радикалов в молекулу хинолона позволило не только усилить антибактериальные свойства препаратов, но и расширить спектр действия и изменить продолжительность развития их эффектов. Так появились в 1980-1985 гг. первые препараты фторхинолонов. В зависимости от числа атомов фтора фторхинолоны классифицируют на монофторированные: 2-е поколение - цiproфлоксацин (цифран*, ципробай*), офлоксацин (таривид*), пефлоксацин (абактал*), норфлоксацин (нолицин*). В 1991-1998 гг. разработано 3-е поколение препаратов: моксифлоксацин (авелокс*), левофлоксацин (таваник*), гемифлоксацин (фактив*). Новейшим препаратом четвертого поколения является

гатиф-локсацин, в РФ не зарегистрирован. Синтезированы и внедрены в клиническую практику в 1985-1990 гг. дифторированные препараты: 2-е поколение - ломефлоксацин (максаквин[®]); 3-е поколение - спарфлоксацин (спарфло[®]); а также трифторированные: тосуфлоксацин[®], флероксацин[®] в РФ не зарегистрированы.

Механизм действия хинолонов и фторхинолонов (см. рис. 28.1) объяснен их способностью ингибировать жизненно важный фермент микробной клетки ДНК-гидразу (топоизомеразу II типа). ДНК-гидраза участвует в регуляции суперспирализации (раскручивание ДНК) и предотвращает образование вторичных завитков. В результате ингибирования фермента ДНК превращается в ковалентную закрытую циркулярную структуру. Нарушается репликация и транскрипция ДНК, клетки теряют способность размножаться, что приводит к снижению роста числа микроорганизмов. Некоторые фторхинолоны ингибируют и топоизомеразу IV типа. Резистентность бактерий к препаратам развивается относительно медленно. Отсутствует перекрестная резистентность к другим антимикробным препаратам.

Фторхинолоны - препараты широкого спектра действия, охватывающие грамположительную (стрептококки, стафилококки и др.) и грамотрицательную (сальмонеллы, шигеллы, протей, кишечная палочка, гонококки, менингококки) микрофлору. К фторхинолонам умеренно чувствительны пневмококки, внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микопlasма), а также быстрорастущие атипичные микобактерии, микобактерии тубер-кулеза. Мало чувствительны к ним энтерококки и анаэробы. Фторхинолоны быстро всасываются и создают высокие концентрации в крови, тканях и жидкостях организма. Они обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет вводить их 1-2 раза в сутки. Они легко проникают в макрофаги, нейтрофилы, внутриклеточные концентрации значительно превышают внеклеточные. Фторхинолоны проходят через ГЭБ, плацентарный барьер, проникают в грудное молоко.

Препараты фторхинолонов показаны при инфекциях дыхательных путей, при инфекциях, передающихся половым путем (гонорея, хламидиоз), при хирургических инфекциях, послеоперационных инфекциях, инфекциях желудочно-кишечного тракта, ЛОР-инфекциях, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суста-вов, раневых, ожоговых, тяжелых инфекциях (сепсис и менингит).

Фторхинолоны обладают теми же побочными эффектами, что и нефторированные хинолоны. Кроме того, они могут давать редкие побочные эффекты, характерные только для них. Например, нарушение развития хрящевой ткани, разрыв сухожилий или миалгия. Довольно часто развивается кандидоз слизистой оболочки полости рта или влагалища, в зависимости от способа введения препаратов в организм.

Фторхинолоны противопоказаны беременным, в период лак-тации; детям до 15-16 лет (до полного формирования скелета), дифторированные и трифторированные - до 18 лет. Налидиксовая и оксолиновая кислоты противопоказаны детям до 2 лет, пипеми-доявая кислота - до 1 года.

Препараты

Список Б

Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacinum*).

Синонимы: Цифран[®], Ципробай[®], Квинтор[®], Ципролет[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,25, 0,5 и 0,75 г; 0,2% раствор во флаконах по 50 и 100 мл; 1% раствор в ампулах по 10 мл для разведе-ний.

Пефлоксацин (*Pefloxacinum*). Синоним: Абактал*.

Формы выпуска: таблетки по 0,4 г; 0,4 г в ампулах по 5 мл.

Офлоксацин (*Ofloxacinum*).

Синоним: Таривид*, Заноцин*, Офлоксин*.

Формы выпуска: таблетки по 0,2 г; раствор для инфузий, 200 мг во флаконах по 100 мл.

Ломефлоксацин (*Lomefloxacinum*). Синоним: Максаквин*.

Форма выпуска: таблетки по 0,4 г; 0,3% глазные капли во флаконах по 5 мл.

28.4. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

К инфекциям, передающимся половым путем, относят сифилис, гонорею, трихомониаз, хламидиоз и многие другие.

ВОЗ разработала основные требования, предъявляемые к лекарственным средствам для лечения инфекций, передающихся половым путем.

- Эффективность применяемых лекарственных средств должна быть в пределах 85-95% (эффективность ниже 85% недопустима).
- Препараты должны хорошо переноситься и обладать малой токсичностью.
- Медленное развитие резистентности микроорганизмов к средствам терапии.
- Экономическая эффективность лечения (доступная цена).
- Удобство применения (таблетированная форма), возможность назначения во время беременности и др.
- Самолечение недопустимо во избежание тяжелых осложнений и расстройств здоровья.

28.4.1. Сифилис

Сифилис - венерическое заболевание, вызываемое бледной трепонемой (бледной спирохетой). Главная задача - предупредить возникновение сифилиса. Основной профилактикой сифилиса является здоровый образ жизни, исключение случайных половых связей, использование механических средств защиты (презервативов). В развитии хронического сифилиса различают несколько стадий. Вначале на месте введения трепонем, обычно на половых органах, образуется твердый шанкр (первичная стадия). Затем появляется характерная сыпь на коже и слизистых оболочках (вторичная стадия). В третичной стадии образуются гуммы во внутренних органах и костной ткани, что приводит к их разрушению. В четвертичной стадии поражаются головной и спинной мозг (спинная сухотка, прогрессивный паралич). Противосифилитическими (противоспирохетозными) называют химиотерапевтические средства, применяемые для лечения сифилиса. Препаратами выбора являются антибактериальные средства группы пенициллина, они наиболее эффективны для профилактики и лечения всех стадий сифилиса. Уже через 10-12 ч после начала лечения препаратами пенициллина трепонемы исчезают из отдельных твердых шанкров. Применяют калиевую* и натриевую* соль бензилпенициллина, а также бициллины. Беременным и детям, больным сифилисом, назначают только препараты пенициллина. При непереносимости бензилпенициллина (в связи с аллергическими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать альтернативные (резервные) препараты: оксациллин, доксициклин, а также эритромицин, цефалоридин[®] и цефтриаксон. Однако по активности они уступают препаратам бензилпенициллина.

28.4.2. Гонорея

Гонорея - венерическая болезнь, вызываемая гонококками; характерны преимущественное поражение слизистых оболочек мочеполовых органов и длительный инкубационный период. В настоящее время возросла устойчивость гонококка ко многим препаратам (пенициллинам, тетрациклинам). Именно поэтому препаратами выбора являются фторхинолоны (цефтриаксон, цiproфлоксацин, офлоксацин). Альтернативными являются цефуроксим, норфлоксацин, ломефлоксацин, а также доксициклин и эритромицин в капсулах*.

28.4.3. Урогенитальный хламидиоз

Урогенитальный хламидиоз - инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, которое вызывается хламидиями. Хламидиоз - трудноизлечимое заболевание. При лечении возможен выбор оптимального лечения. У взрослых антибакте-

риальную терапию урогенитального хламидиоза проводят препаратами выбора (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, доксициклин) и альтернативными препаратами (эритромицин, офлоксацин, рокситромицин, спирамицин, метациклин). Лечение проводят по индивидуальной схеме. При лечении детей до 8 лет используют эритромицин. Детям старше 12 лет проводят лечение доксициклином и азитромицином по схемам лечения взрослых. При беременности для лечения используют по схеме эритромицин, спирамицин и амоксициллин.

28.4.4. Трихомониаз

Трихомониаз - часто встречаемое протозойное заболевание, вызываемое жгутиковыми простейшими трихомонадами. Заражение происходит половым путем. Инфекционный процесс развивается у женщин во влагалище и мочевыводящих путях, а у мужчин - в мочеиспускательном канале. Для лечения трихомониаза препаратами выбора, эффективными средствами являются метронидазол (трихопол®, флагин®, клион*), трихомонацид*, комбинированные таблетки для вагинального применения Тержинан* (тернидазол 0,2 г, неомицин 0,1 г, нистатин 100 МЕ, преднизолон 3 мг).

Метронидазол обладает высокой химиотерапевтической активностью в отношении простейших трихомонад, лямблий, амёб и является препаратом выбора. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается. Легко проникает во внутренние органы, выделяется с мочой. В мочевыводящих путях создается высокая концентрация действующего вещества. При трихомонадозе его назначают женщинам и мужчинам по 0,25 г 2 раза в день в течение 10 сут. Женщинам одновременно дополнительно вводят во влагалище на ночь свечи или таблетки. Применяют также при амёбной дизентерии (амёбиазе) и лямблиозе. Препарат малотоксичен. Иногда вызывает тошноту, рвоту, сухость во рту, потерю аппетита, аллергические реакции (крапивницу, кожный зуд). Противопоказан при нарушении кроветворения, беременным. Трихомонацид*, в отличие от метронидазола, активен лишь в отношении трихомонад. Применяют его местно и внутрь при трихомониазе у женщин и мужчин. Внутрь препарат назначают после еды по 0,1 г 3 раза в сутки. Мужчинам одновременно производят вливания в мочеиспускательный канал в течение 5-6 сут по 10 мл 1% раствора. Женщинам в течение 10 сут на ночь вводят влагалищные свечи.

Препарат раздражает слизистые оболочки. При местном введении могут появляться обильные выделения из мочеиспускательного канала. Альтернативными препаратами являются тинидазол, орнидазол (тиберал), которые по структуре и действию близки к метронидазолу.

28.5. ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА И 8-ОКСИХИНОЛИНА

Производные нитрофурана являются противомикробными средствами широкого спектра действия. Оказывают дозозависимое бактерицидное или бактериостатическое действие, некоторые препараты обладают антипротозойным и противогрибковым действием на простейшие и микромицеты. Препараты не подавляют иммунитета, к ним медленно развивается устойчивость микроорганизмов. Именно поэтому они эффективны при развитии устойчивости микроорганизмов к другим противомикробным средствам. Нитрофураны хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, достаточно равномерно распределяются в тканях. Они частично выделяются с желчью, создавая высокие концентрации в просвете кишечника. Препараты не создают высоких концентраций в крови и тканях, быстро выводятся почками ($T_{1/2} = 1$ ч). Нитрофураны, являясь акцепторами кислорода, нарушают процесс клеточного дыхания бактерий и угнетают репликацию ДНК. К основным побочным явлениям в результате приема нитрофуранов внутрь относят диспепсические и аллергические реакции, кровоточивость, мышечную слабость, гематотоксическое действие, нарушение менструального цикла. Возможно нарушение функций почек, при системном применении некоторые нитрофураны образуют цитотоксические метаболиты. Их нельзя применять при беременности, так как они могут оказывать мутагенное, эмбрионотоксическое, фетотоксическое действия.

Основными препаратами являются нитрофуран, фуразолидон, нитрофурантоин, нифурантел[®], нифуроксазид, фуразидин.

Классификация в зависимости от применения:

- Как антисептик - нитрофуран.
- Инфекции мочевыводящих путей - нитрофурантоин, фуразидин.
- Кишечные инфекции - нифуроксазид (эрсефурил[®]).
- Протозойные инфекции (трихомоноз, лямблиоз) - нифурантел[®] (макмирор комплекс[®]), фуразолидон.

Нитрофуран (фурацилин[®], фурапласт[®]) одинаково активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Он обладает отличным от других химиотерапевтических средств механизмом действия: микробные флавопротеины восстанавливают 5-нитрогруппу, образующиеся высокореактивные аминопроизводные изменяют конформацию белков, в том числе рибосомальных и других макромолекул, вызывая гибель клеток (см. рис. 28.1).

Усиливаются поглотительная способность ретикулоэндотелиальной системы и фагоцитоз. Препарат используют местно, в виде водного (1:5000) и спиртового (1:1500) растворов, 2% мази, как антисептическое средство для обработки инфицированных ран, при гнойно-воспалительных процессах на коже (ожоги, пролежни и др), для полосканий и промываний полостей (рта при стоматите, глаз при конъюнктивите). Фурацилин[®] не раздражает ткани и не тормозит, а даже ускоряет заживление ран. При длительном использовании препарата иногда может развиваться дерматит.

Фуразолидон имеет широкий спектр противомикробного действия, особенно активен в отношении кишечной группы, включая возбудителей дизентерии, паратифов, сальмонеллеза и даже холеры. Механизм действия обусловлен нарушением активности ферментных систем бактерий. Он активен при лямблиозе и трихомонадной инфекции (кольпите, уретрите). Препарат применяют при острой бактериальной диарее и дизентерии. Фуразолидон может нарушать аппетит, функцию почек, вызывать головокружение, рвоту и кожно-аллергические реакции. Курс лечения не должен превышать 10 сут. При приеме фуразолидона рекомендуют назначать димедрол[®], препараты кальция, витамины группы В и запивать препарат большим количеством щелочного питья.

Нитрофурантоин (фурадонин*) обладает широким спектром противомикробного действия. Высокоактивен в отношении грам-положительных и грамотрицательных бактерий (стафилококков, стрептококков, шигелл, клебсиеллы и кишечной палочки). Слабо активен в отношении энтерококков, грибов кандиды. В течение длительного времени препарат обнаруживают в высокой концентрации в моче, поэтому его применяют при инфекциях мочевыводящих путей, в том числе в детской практике. Кроме того, фурадонин* выделяется с желчью и может быть использован при холециститах. К фурадонину наблюдают непереносимость у значительного числа больных. Он вызывает аллергические реакции (иногда очень тяжелые), понижает свертываемость крови, вызывает диспепсические и неврологические осложнения. Для уменьшения побочных реакций рекомендуют назначать амид никотиновой кислоты, тиамин, пиридоксин, препараты кальция и противоаллергические препараты.

Фуразидин (фурагин*, фурамаг*) блокирует некоторые ферментные системы микроорганизмов. Применяют его внутрь и местно при заболеваниях мочевыводящих путей и для промывания гнойных ран, фистул и ожогов. Ограничениями к применению являются хроническая почечная недостаточность и заболевания нервной системы.

К **производным 8-оксихинолона** относят средства, являющиеся галоидо- и нитропроизводными оксихинолина. Они оказывают противомикробное (большее в отношении грамотрицательных, меньшее - грамположительных микроорганизмов) и противопро-тозойное (активны против дизентерийной амебы, лямблий, трихомонад и балантидий) действия.

Нитроксолин (5-НОК*) хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в неизменном виде выделяется почками. Препарат блокирует репликацию нуклеиновых кислот, образует комплексы с металлсодержащими ферментами микробной клетки. Нитроксолин вызывает бактериостатический эффект. Он активен в отношении кокков - стафилококков, стрептококков, энтерококков (по влиянию на них не уступает ампициллину и другим антибактериальным препаратам), активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также в отношении грибов и др. Особенно он ценен при инфицировании мочевыводящих путей (пиелиты, циститы, уретриты). При длительном приеме могут наблюдаться невриты. Не рекомендуют назначать препарат детям младшего возраста.

Препараты

Список Б

Нитрофурал (*Nitrofurural*). Синоним: Фурацилин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,1 г, суточная - 0,5 г.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г для приема внутрь, 0,02 г для приготовления растворов (наружно); раствор 0,02% (стерильный), раствор спиртовой 1:1500; 0,2% мазь, паста.

Нитрофурантоин (*Nitrofurantoinum*).

Синоним: Фурадонин*.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая - 0,2 г, суточная - 0,8 г.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г (100 мг). Фуразидин (*Furazidinum*). Синоним: Фурагин*, Фурамаг*. Формы выпуска: таблетки по 0,05 г. Фурагин растворимый* (*Furaginum solubile*).

Форма выпуска: ампулы по 20, 50 и 100 мл 0,1% раствора в 0,9% NaCl и капсулы по 0,05 г с магния карбонатом. Нифурател[®] (*Nifurantel*). Синоним: Макмирор комплекс*. Формы выпуска: таблетки по 0,2 г. Нитроксолин (*Nitroxolinum*). Синоним: 5-НОК*. Форма выпуска: драже по 0,05 г.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Туберкулез - инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза. Преимущественная локализация - органы дыхания и в первую очередь легкие. В процесс могут быть вовлечены лимфатические узлы, пищеварительная система, кожа, кости, суставы. Специфическим для туберкулеза морфологическим элементом является туберкулезный бугорок. В легочной ткани бугорок бывает размером с просыное зерно. Бугорки часто сливаются, в них происходят воспаление, некроз (омертвление ткани). В дальнейшем процесс может полностью затихнуть или прогрессировать. При попадании микобактерий в общий кровоток в легких и других органах высыпают многочисленные просовидные бугорки. Может даже наступить смерть от туберкулезного менингита. Некроз тканей вызывает появление полостей (каверн) в легких, разрушение костной ткани, чаще позвоночника и крупных суставов, что приводит к инвалидности. Разрушение тканей сопровождается интоксикацией организма продуктами распада. Первым специфическим противотуберкулезным средством был стрептомицин, открытый в 1943 г., затем было установлено угнетающее действие натриевой соли парааминобензойной кислоты на микобактерии туберкулеза. В 1952 г. был открыт гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид). Для рационального фармакотерапевтического воздействия при всех формах туберкулеза применяют, как правило, одновременно несколько противотуберкулезных препаратов в течение длительного срока, в связи с тем, что микобактерии туберкулеза достаточно быстро приобретают устойчивость к противотуберкулезным средствам. При свежих формах туберкулеза препараты назначают непрерывно от 6 до 12 мес, а для лечения хронической формы туберкулеза - в течение 12-24 мес. Уменьшение продолжительности курсового лечения до 6 мес достигают при комбинировании препаратов. Нелечившимся больным назначают препараты I ряда и только в случае их неэффективности - препараты II ряда. При повторных курсах лечения выбор препаратов зависит от чувствительности к ним возбудителей туберкулеза. Лечение должно быть регулярным под постоянным врачебным контролем. Лекарственное лечение обязательно сочетают со специальным режимом жизни и труда, рациональным питанием, аэротерапией, закаливающими процедурами, санаторным лечением.

Существует несколько классификаций противотуберкулезных средств. Наиболее распространено их деление на препараты I ряда (препараты выбора): стрептомицин, рифампицин, изониазид, этамбутол, пипразинамид; препараты II ряда (альтернативные, резервные): протионамид, этионамид, циклосерин, амикацин, канамицин; фторхинолоны: офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др. Препараты I ряда, как правило, более эффективны и менее токсичны, по сравнению с препаратами II ряда. Препараты II ряда назначают при устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным средствам I ряда или их непереносимости.

Другая классификация была предложена Международным союзом борьбы с туберкулезом, в основу которой был положен критерий эффективности противотуберкулезных препаратов: I группа (препараты высокой эффективности) - изониазид, рифампицин; II группа (препараты средней эффективности): канамицин, виомицин (флоримицина сульфат*), циклосерин, этионамид, протионамид; III группа (препараты низкой эффективности): аминосалициловая кислота.

Среди противотуберкулезных препаратов различают антибактериальную группу: рифампицин, стрептомицин, канамицин, амикацин, виомицин (флоримицина сульфат*), циклосерин и др.;

синтетические препараты, производные гидразида изоникотиновой кислоты: изониазид; производные изоникотиновой кислоты: этионамид, протионамид; производные

пиразинкарбовой кислоты: пиразинамид; производные этилендиамина: этамбутол (комбутол*); производные парааминобензойной кислоты: амино-салициловая кислота.

Рифампицин (бенемидин[®], рифацин[®]) - полусинтетический антибактериальный препарат, полученный в 1965 г. путем химической модификации рифампицина. Препарат обладает самой высокой бактерицидной активностью в отношении микобактерий туберкулеза (превосходит стрептомицин) и грамположительных бактерий, в том числе устойчивых к другим антибиотикам. Механизм противомикробного действия рифампицина заключен в ингибировании синтеза ДНК-зависимой РНК-полимеразы, в результате чего тормозится синтез белка в микробной клетке.

После приема внутрь максимальную концентрацию рифампицина в крови наблюдают через 2 ч, она сохраняется длительное время (8-12 ч). Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Он связывается белками сыворотки крови на 80%. Около 70% выделенной дозы выводится из организма с желчью, остальное - с мочой.

Применяют рифампицин при туберкулезе легких и других органов, особенно при наличии возбудителей, устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Назначают его также при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей (бронхите, пневмонии), моче- и желчевыводящих путей (холецистите, пиелонефрите), гонорее, лепре и некоторых других болезнях. Принимают внутрь натощак за 30-50 мин до еды. При лечении туберкулеза средняя суточная доза составляет 0,45 г, назначается в один прием ежедневно.

К рифампицину быстро развивается устойчивость микобактерий. Для предотвращения быстрого формирования устойчивых форм бактерий препарат следует назначать в сочетании с другими противотуберкулезными средствами. При лечении рифампицином наиболее часто возникают диспепсические расстройства (тошнота, рвота, потеря аппетита, понос). Возможны нарушение функции печени, появление аллергических реакций. Следует помнить, что у больных, принимающих рифампицин, моча, слюна, слезная жидкость и мокрота приобретают оранжево-красный цвет. Он противопоказан при беременности и гепатите.

Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов печени, и при совместном применении с другими препаратами ускоряется их метаболизм и ослабляется фармакологический эффект.

Основным представителем производных гидразина изоникотиновой кислоты является *изониазид* (тубазид[®]), обладающий высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (превосходит стрептомицин и аминсалициловую кислоту). Механизм его действия связан с угнетением синтеза миколовой кислоты в клеточной стенке микобактерий туберкулеза. Изониазид применяют при любой форме и любой локализации микобактерий туберкулеза. Изониазид проявляет бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза в стадии покоя и бактерицидное действие в стадии размножения. Он действует на микобактерии туберкулеза, расположенные вне- и внутриклеточно. К изониазиду быстро развивается устойчивость (в 70% случаев). Другие микроорганизмы к изониазиду не чувствительны. Вводят его обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости препарат можно назначить внутривенно (он хорошо растворяется) и внутримышечно. Растворы изониазида используют также для промывания серозных полостей и свищевых ходов.

При приеме изониазида возможны осложнения. Иногда развиваются расстройства функций ЦНС: головная боль, бессонница, эйфория, судороги. Значительно чаще возникают аллергические реакции: кожная сыпь, дерматиты; возможны также диспепсические явления, поражения печени (недопустимо употребление алкогольных напитков, так как увеличивается

риск развития нежелательных эффектов на печень, развитие гепатита), почек, периферические невриты, анемия, агранулоцитоз.

Для увеличения эффективности противотуберкулезной фармакотерапии за счет усиления интенсивности проникновения веществ во все ткани и жидкости организма и, как следствие, усиления воздействия на микобактерии, находящихся в разных стадиях развития, используют несколько схем комбинирования лекарственных средств или готовые комбинированные препараты. Возможны комбинации из трех, четырех или пяти препаратов. Наиболее часто используют следующие комбинации: при сочетании этамбутола с изониазидом и рифампицином проявляется синергизм, что дает возможность проводить длительное лечение, используя меньшие дозы препаратов; комбинация рифампицина с изониазидом и пиридоксином способствует уменьшению нежелательных побочных эффектов нейротоксического действия. Нейротоксичность проявляется онемением конечностей, мышечным подергиванием, судорогами, головокружением, раздражительностью, полиневропатиями, невритами и т.д., возникающими при применении изониазида, этионамида, протионамида, цик-лосерина, фторхинолонов. Назначение витамина В₆* уменьшает опасность возникновения осложнений вследствие повышения содержания ГАМК в ЦНС. Выпускают готовые комбинированные препараты: фтизоэтам* (изониазид с этамбутолом), фтизопирам* (изониазид с пипразинамидом), рифакомб* (рифампицин с изони-азидом и витамином В₆*). Этамбутол, входящий в состав комбинированных препаратов, замедляет развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к ним, поэтому он является компонентом многих схем химиотерапии туберкулеза. При применении готовых комбинированных противотуберкулезных препаратов достигают значимой фармакоэкономической эффективности из-за увеличения суммированного фармакологического эффекта и снижения стоимости курсового лечения.

Препараты

Список Б

Рифампицин (*Rifampicinum*). Синонимы: Рифацин[®], Рифамор[®], Бенемидин[®]. Формы выпуска: капсулы по 0,15, 0,3 и 0,45 г; раствор для инъекций по 0,15 г.

Изониазид (*Isoniazidum*). Синоним: Тубазид*.

Формы выпуска: таблетки по 0,1, 0,2 и 0,3 г; 10% раствор в ампулах по 5 мл.

Этионамид (*Ethionamidum*). Синонимы: Этомид*.

Формы выпуска: таблетки по 0,25 г; свечи по 0,5 г. Этамбутол (*Ethambutolum*). Синонимы: Микобутол[®], Этамбутол-Акри*. Форма выпуска: таблетки по 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 г.

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Противопротозойные средства применяют для лечения заболеваний, вызываемых патогенными простейшими, попадающими в организм через ЖКТ, кровь и через слизистые оболочки урогенитального тракта. Патогенные простейшие представляют собой микроскопические одноклеточные животные, способные паразитировать в органах и тканях организма. Антипротозойные препараты являются средствами этиотропной терапии. К протозойным инфекциям относят малярию, лямблиоз, токсоплазмоз, амебиаз, балантиди-аз, лейшманиоз.

30.1. ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

Противомалярийными называют средства, которые применяют для профилактики и лечения малярии.

Малярия (болотная лихорадка) - инфекционное заболевание, возбудителем которого являются особого вида простейшие (малярийные плазмодии). Известны четыре формы возбудителей малярии у человека: трехдневная малярия, трехдневная малярия овале, четырехдневная и тропическая. Основными клиническими проявлениями малярии при всех формах служат острые приступы лихорадки, сопровождающиеся ознобом, головной болью, болями в мышцах. По мере развития болезни увеличивается печень и селезенка, изменяется картина крови (анемия, лейкопения). В некоторых случаях при малярии возможно развитие малярийной комы - тяжелое состояние с потерей сознания, судорогами, понижением рефлексов. Источником инфекции является только человек, больной малярией. Возбудители болезни - малярийные плазмодии, которые передаются самкой комара рода Анофелес. Очаги болезни наблюдают преимущественно в странах с теплым и жарким климатом.

Малярийный плазмодий проходит два цикла развития: в организме человека и в теле комара. В организме человека проходит бесполой цикл развития, называемый шизогонией, в теле комара - половой (спорогония).

Развитие малярийного плазмодия имеет замкнутый цикл. При укусе комаром больного малярией человека вместе с кровью в желудок насекомого попадают гаметоциты - половозрелые формы плазмодия. Гаметоциты в желудке комара оплодотворяются и проникают в слизистую оболочку его желудка, где происходит дальнейшее их развитие до образования спорозоитов (зародышей), которые разносятся по телу комара и проникают в его слюнные железы. Отсюда спорозоиты вместе со слюной комара попадают в кровь здорового человека при укусе его комаром. Таким образом, происходит заражение человека малярией. Спорозоиты разносятся с током крови по всему организму, проникают в клетки печени и размножаются в них (шизогония). Вышедшие из клеток печени формы (мерозоиты) проникают в эритроциты и проходят в них сложный цикл бесполого размножения (шизогония) в течение 48-72 ч, что зависит от вида плазмодия. После этого эритроциты разрушаются и из них выходит в кровь большое число размножившихся форм - мерозоитов и гаметоцитов. Мерозоиты вновь проникают в эритроциты и снова повторяют в них цикл шизогонии в течение 48-72 ч. В момент разрушения эритроцитов выделяются токсичные и пирогенные вещества, которые обуславливают повышение температуры тела и интоксикацию. Повторяющиеся циклы развития малярийного плазмодия являются причиной гипохромной анемии, интоксикации и закупорки кровеносных капилляров эритроцитами и плазмодиями, что приводит к тяжелому состоянию больного, а нередко и к смерти.

Гаметоциты, образующиеся в эритроцитах человека, не причиняют вреда больному малярией, но представляют опасность в эпидемиологическом отношении, так как являются источниками инфицирования комаров, через укусы которых и происходит заражение здоровых людей. После перенесенного заболевания не образуется стойкого иммунитета, следствием чего является возможность повторного заражения в результате укусов малярийных комаров: переболевшие вновь заболевают малярией.

В зависимости от того, на какой вид плазмодия и цикл развития (эритроцитарный, экзоэритроцитарный) действуют противомалярийные средства, их делят на три группы: гаметошизотропные (шизонтоцидные), вызывающие гибель шизонтов (бесполовых форм плазмодия) в эритроцитах - хлорохин (хингамин*, дела-гил*), хинин, пириметамин (хлоридин*), гидроксихлорохин (плаквенил*); гистошизотропные, вызывающие гибель тканевых форм плазмодиев - примахин. Приэритроцитарные формы подавляет пириметамин; гамонтотропные, влияющие на половые формы (гаметоцитов или гамонтов), - хиноцид*, примахин, действующие гамонтоцидно (вызывают гибель половых форм), а также пириметамин, действующий гамонтостатически. Гамонтотропные средства препятствуют превращению половых форм плазмодия в теле комара в спорозоиты и тем самым предупреждают заражение человека.

Гематошизотропные средства применяют для лечения малярии, прекращая ее приступы. Для предупреждения развития малярии у человека, в случае его пребывания в очаге малярии, проводят химиопрофилактику, используют гистошизотропные средства. Для профилактики трехдневной и четырехдневной малярии назначают средства, угнетающие параэритроцитарные формы плазмодия (которые могут вызвать отдаленные рецидивы болезни), - пириметамин. Для предупреждения распространения малярии (общественная химиопрофилактика) назначают гамонтотропные средства.

Благодаря массовым комплексным мероприятиям, как лечебного, так и профилактического характера, заболеваемость малярией в основном ликвидирована. Профилактика малярии направлена на уничтожение комаров-переносчиков, предохранение людей от укусов комаров с помощью сеток и средств, отпугивающих комаров репеллентов. Лицам, выезжающим в зоны потенциальной опасности инфицирования, назначают хлорохин по 0,25 г 2 раза в неделю. Препарат назначают за 3 сут до отъезда и в течение 4-6 нед пребывания в очаге малярии.

Хлорохин (хингамин*, делагил*) - в результате связывания с нуклеиновыми кислотами изменяется и тормозится синтез ДНК, что приводит к гибели бесполовых эритроцитарных форм плазмодиев. Хлорохин обладает противомалярийным, противоамебным, противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Его используют при комбинированной терапии ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аритмий. Наиболее частое побочное действие - диспепсические расстройства. Аналогично действует гидроксихлорохин (плаквенил*).

Наиболее широким спектром противопротозойного действия обладает пириметамин. Он эффективен в отношении токсоплазм, лейшманий и всех форм малярийного плазмодия. Препарат ингибирует дигидрофолатредуктазу, нарушает образование тетрагидро-фолевой кислоты, что приводит к нарушению развития возбудителя. Он подавляет развитие бесполовых эритроцитарных, тканевых форм и повреждает половые формы плазмодия, препятствуя тем самым циклическому распространению малярии. Пириметамин действует продолжительно, около недели. Устойчивость плазмодиев к пириметамину развивается быстро. Побочные эффекты: наиболее часто диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея), а также головокружение, слабость, судороги, изменение картины крови. При приеме препарата следует принимать витаминные препараты (фолиевой кислоты*, В₁₂*, С*) и употреблять большое количество жидкости.

Эффективность препарата повышается в сочетании с сульфаниламидами. Комбинированный препарат - фансидар* (пириме-тамин с сульфадоксином). Другим высокоактивным комбинированным препаратом является маларон[®] (атоваквон + прогуанил), применяемый для индивидуальной химиотерапии малярии.

Препараты

Список Б

Хлорохин (*Chloroquine*). Синонимы: Хингамин*, Делагил*.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,25 г; 5% раствор в ампулах по 5 мл.

Гидроксихлорохин (*Hydroxychloroquine*). Синоним: Плаквенил*. Форма выпуска: таблетки по 0,2 г.

Пириметамин (*Pyrimetamine*). Синоним: Хлоридин*.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,005 и 0,01 г.

30.2. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМЕБИАЗА

Амебиаз (амебная дизентерия) - распространенное протозойное заболевание, вызываемое амебами. Различают две формы амебиоза: кишечная, с преимущественным поражением кишечника; тканевая (внекишечная), поражающая внутренние органы.

Для лечения амебной дизентерии любой локализации эффективен метронидазол. Амебицидным действием обладают метронидазол, эметин и хлорохин (делагил*, хингамин*), воздействующие преимущественно на тканевые формы амеб, локализующиеся в печени и стенке кишечника.

Метронидазол (трихопол[®], флагил[®], клион*) оказывает избирательное противопротозойное, антибактериальное, противоязвенное, антиалкогольное действие. Нитрогруппа в молекуле метронидазола, являясь акцептором электронов, встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, нарушает дыхательные процессы, синтез белка в микробной клетке и вызывает цитотоксический эффект. Применяют его при протозойных инфекциях: трихомониазе, лямблиозе, балантидиазе, амебиазе, для эрадикации хеликобактерной и других инфекций; наружно при длительно незаживающих ранах, трофических язвах, при абсцессах легкого, мозга. Препарат хорошо всасывается и распределяется во многих тканях и биологических жидкостях, проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Иногда он вызывает тошноту, рвоту, сухость во рту, потерю аппетита, аллергические реакции (крапивницу, кожный зуд). Противопоказан метронидазол при нарушении кроветворения, беременности, в период кормления грудью.

Тетрациклины подавляют кишечную микрофлору, вызывают гибель амеб, оказывая на них не прямое действие. Амебы являются анаэробами, бактерии кишечника, поглощая кислород, обеспечивают рост и размножение амеб. Тетрациклины, подавляя бактериальную флору кишечника, лишают их питательной среды. Его применяют в промежутках между циклами лечения основными амебицидными средствами. В промежутках лечения можно применять паромомицин[®] (мономицин*) или хиниофон (ятрен*). В просвете кишечника они создают высокие концентрации, так как практически не всасываются в ЖКТ.

Дигидроэметин[®] влияет на тканевые формы амеб, находящихся вне просвета кишечника. Его действие направлено против возбудителей амебной дизентерии, развивающихся в печени и стенках кишечника или других органах. При приеме внутрь он вызывает сильное раздражение слизистой оболочки кишечника, поэтому применяют его парентерально. При амебной дизентерии дигидроэметин вводят подкожно или внутримышечно взрослым по 1-1,5 мг/кг в сутки в течение 5-6 сут. Препарат может кумулировать и проявлять высокую токсичность,

поэтому его не следует необоснованно назначать, а проведение курса лечения следует сопровождать перерывами в 6-10 сут.

30.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА, ЛЯМБЛИОЗА, ТОКСОПЛАЗМОЗА, БАЛАНТИДИАЗА

Различают две формы лейшманиоза: кожный лейшманиоз (пендинская язва) или кожно-слизистый и висцеральный лейшманиоз (кала-азар). Висцеральный лейшманиоз, вызывающий поражение внутренних органов (печени, селезенки), сопровождается лихорадкой, анемией и истощением. Раньше смертность достигала 95%. При кожном лейшманиозе наблюдают язвы на коже и слизистых оболочках. Возбудитель кожного лейшманиоза был открыт русским врачом П.Ф. Боровским в 1897 г., а висцеральный, независимо друг от друга, открыли в 1900 г. У. Лейшман и в 1903 г. Ш. Донован. Переносчиками являются москиты, источниками возбудителей - люди, дикие и домашние животные. При висцеральном лейшманиозе эффективен препарат пентавалентной сурьмы солюсурь-мин*. Вводят ежедневно внутривенно 20% раствор солюсурьмина* (подкожное введение болезненное) в суточной дозе 0,1-0,15 г. На курс лечения 1,4-1,8 г солюсурьмин* можно применять и при кожной форме болезни. Для лечения висцерального лейшманиоза используют ароматические диамидины. При кожном лейшманиозе используют аминохинол*, амфотерицин В, доксициклин, мет-ронидазол, тинидазол. При кожном лейшманиозе местно можно применять противомаларийные средства мепакрин (акрихин*), пириметамин, мазь мономицина* (2 000 000 ЕД) и внутримышечно раствор мономицина* 250 000 ЕД (препарат из группы аминогли-козидов).

Лямблиоз - протозойная инвазия (от лат. *invasio* - нашествие, нападение), вызываемая лямблиями, которые паразитируют в основном в двенадцатиперстной и тощей кишках, иногда проникают в желудок и желчный пузырь, вызывая их дисфункцию. Для лечения применяют метронидазол, тинидазол, фуразолидон, мепакрин.

Токсоплазмоз - заболевание, вызываемое токсоплазмами (простейшими). Характерно поражение различных органов (нервные клетки, лимфатические узлы, глаза, головной мозг, почки, печень, сердце, легкие). Источники инвазии - птицы и многие виды домашних и диких млекопитающих (кошки, собаки). Человек может заразиться через рот, кожу и слизистые оболочки. Возможно внутриутробное заражение через плаценту. Токсоплазмы погибают при температуре 55 °С и сохраняют жизнеспособность в окружающей среде. Основными препаратами для лечения токсоплазмоза являются пириметамин и сульфаниламиды, а также комбинированный препарат фансидар* (пириметамин с сульфадоксином).

Балантидиаз (инфузорная дизентерия) - протозойное заболевание, возбудителем которого является балантидий, паразитирующий в толстой кишке и питающийся его содержимым. Балантидий способен разрушать стенку кишечника, вызывать язвы слизистой оболочки и нарушать функции, при наличии общих явлений интоксикации. Основными препаратами для лечения являются метронидазол, тетрациклины (доксициклин) и аминогликозиды (мономицин*).

Препараты

Список Б

Метронидазол (*Metronidazolium*). Синонимы: Флагин[®], Клион*, Трихопол[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,2; 0,25; 0,4 и 0,5 г; раствор 5 мг/мл в ампулах по 10 и 20 мл; 1% гель в тубах по 15 и 30 г с аппликатором; вагинальные суппозитории по 0,5 г.

Эметин (*Emetinum*).

Высшая доза для взрослых под кожу и внутримышечно: разовая - 0,05 г (5 мл 1% раствора), суточная - 0,1 г (10 мл 1% раствора). Формы выпуска: ампулы по 1 мл 1% раствора и 2% - 2 мл.

Солюсурьмин*.

Форма выпуска: 20% раствор в ампулах по 10 мл.

Паромомицин[®].

Синонимы: Мономицин*.

Формы выпуска: таблетки, капсулы по 0,25 г; флаконы по 0,25 и 0,5 г; 15% мазь.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковыми называют средства, которые применяют при заболеваниях, вызванных патогенными или условно-патогенными грибами.

В благоприятных питательных субстратах они могут вызывать различные заболевания кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, которые называют микозами. Возбудителями микозов являются паразитические микроскопические грибы рода *Arthroderma*, *Aspergillus*, *Amanita*, *Mucosporum*, *Penicillium*, *Candida*, *Saccharomyces*, *Trichophyton* и др. Микозы кожи и слизистых оболочек отличаются длительным и упорным течением. Микозы внутренних органов протекают тяжело. Грибы передаются контактным путем через предметы обихода (расчески, полотенце), тапочки, головные уборы, через поврежденную кожу и микротравмы. К микозам относят актиномикоз - тяжелое заболевание, вызываемое лучистыми грибами актиномицетами. Наиболее часто встречаются поверхностные микозы. К ним относят кератомикозы (поражают только роговой слой кожи) и дерматомикозы (затрагивают гладкую кожу, эпидермис и ее придатки: волосы, ногти). Дерматофиты вызывают трихофитию, микоспорию, эпидермофитию, паршу и другие заболевания. В зависимости от вида патогенного гриба и локализации патологического процесса различают эпидермофитии - микозы кожи паховых складок, голени, межпальцевых складок, кистей; трихомикозы (от греч. *trichos* - волос) - поражение волосистой части головы лаковых волос, пушковых на теле; можно заразиться от больного человека и от животного. В зависимости от возбудителя выделяют трихофитию (стригущий лишай), микоспорию, фавус (паршу); онихомикозы (от греч. *onychos* - ноготь), поражение ногтей пластинок на руках, ногах дерматофитами, реже другими плесневыми и дрожжевыми грибами. Ногти утолщаются, крошатся, желтеют и ломаются. Иногда процесс затрагивает и кожу, что сопровождается зудящими, шелушащимися высыпаниями в межпальцевой зоне. Для лечения дерматомикозов применяют кетоконазол, клотримазол, тербинафин, гризеофульвин. Для непосредственного нанесения на кожу, слизистые оболочки, волосистую часть головы, ногти их применяют в виде крема, аэрозолей и шампуня. Дрожжеподобные грибы (род *Candida*) могут вызывать поверхностные и системные микозы (кандидамикоз). Патогенных грибов рода *Candida* насчитывают более 200 видов. Широко распространены являются грибы рода *Candida albicans*, обычно сапрофитные дрожжи, вызывающие кандидоз. При кандидамикозах применяют нистатин, леворин, амфотерицин В, флуконазол. За последнее время в связи с широким применением антибактериальных препаратов получили распространение системные микозы, вызываемые дрожжеподобными грибами (грибковый сепсис и заболевания внутренних органов). Системными микозами называют грибковые поражения внутренних органов и систем организма. Различают криптококкоз, бластомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, кандидоз и др. При системных микозах применяют амфотерицин В, производные триазола и кетоконазол.

Противогрибковые ЛС принято классифицировать в зависимости от локализации патогенных грибов на средства для лечения поверхностных микозов, системных микозов и кандидамикозов. Химическая классификация подразделяет препараты на *полиеновые* антибиотики (амфотерицин В, нистатин, натамицин, микогеп-тин*), *неполиеновые* антибиотики (гризеофульвин) и синтетические средства, производные имидазола (кетоконазол, клотримазол, миконазол, бутконазол), триазола (итраконазол, флуконазол), аллиламина (тербинафин) и разные.

31.1. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Амфотерицин В (фунгизон*) оказывает преимущественно фун-гистатическое действие, связанное с нарушением проницаемости мембраны грибов. Устойчивость к амфотерицину В развивается медленно. Из кишечника препарат всасывается плохо, поэтому вводят его внутривенно. Амфотерицин В не проникает через ГЭБ, поэтому при необходимости его вводят под оболочки мозга, а также в полости тела ингаляционно или используют местно. Из организма он медленно выделяется почками. Препарат токсичен. При его применении наблюдают диспепсические явления, лихорадку, снижение артериального давления, нефротоксические эффекты, анемию, нейротоксические нарушения, тромбозы, разнообразные аллергические реакции. Лечение амфотерицином В следует проводить в стационаре при регулярном контроле функции печени, почек, состава крови. При заболеваниях печени и почек амфотерицин В противопоказан.

Нистатин применяют, главным образом, для лечения кандидозов, вызываемых дрожжеподобными грибами рода *Candida albicans*. Фунгистатическое и фунгицидное действие нистатина связано с повреждением цитоплазматической мембраны грибов. Резистентность к нистатину при лечении кандидозов обычно не развивается. При поражении кандидозом ЖКТ препарат назначают внутрь. Из кишечника он всасывается плохо. Применяют нистатин также местно. Иногда используют натриевую соль нистатина, хорошо растворимую в воде, для ингаляций при кандидозе бронхов, а также полосканий и спринцеваний. При тяжелой форме кандидоза нистатин эффективен при приеме внутрь лишь в очень высоких дозах. Только при таком условии удается создать в крови фунгистатические концентрации препарата. С профилактической целью его применяют для предупреждения кандидозов при длительном лечении антибактериальными препаратами широкого спектра действия (тетрациклины и др.). В случае недостаточной эффективности при генерализованном кандидозе нистатин заменяют амфотерицином В. Переносится нистатин хорошо. Токсичность препарата низкая. Иногда отмечают диспепсические явления (тошнота, диарея).

Натамицин (пимафуцин*) оказывает местное фунгицидное действие. Он не всасывается из ЖКТ, поэтому резорбтивного действия не проявляет. Препарат взаимодействует со стеролами клеточных мембран грибов, нарушая их структуру и функции, при этом изменяется проницаемость клеточных мембран, приводящая к лизису. Применяют натамицин при грибковых заболеваниях кожи и слизистых оболочек, грибковые вагиниты и отомиозы.

Гризеофульвин обладает фунгистатическими свойствами в отношении всех видов грибов-трихофитов и некоторых эпи-дермофитов. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* устойчивы к гризеофульвину. Антибактериальной активностью препарат не обладает. При приеме внутрь он хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 4-5 ч после введения, затем его уровень снижается медленно. После всасывания гризео-фульвин накапливается избирательно в роговом слое кожи, ногтях, прикорневой зоне волос. Для создания достаточной концентрации препарата в коже необходимо длительное лечение (2-3 мес). Препарат выделяется из организма с мочой и калом. Показаниями к назначению гризеофульвина являются грибковые заболевания кожи, волос и ногтей (трихофития, фавус, микроспория, эпидермофития, онихомиозы). Применяют его только внутрь в таблетках (по 2 таблетки 4 раза в сутки). Детям назначают суспензию гри-зеофульвина (сладкого вкуса). Побочные явления: диспепсические расстройства, головокружения, иногда бессонница, аллергические реакции, лейкопения. Противопоказан гризеофульвин при угнетении кроветворения, недостаточности печени, почек, грудным детям и беременным.

31.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

В зависимости от химического строения различают азолы: имидазольные производные - клотримазол, миконазол, кето-коназол, бутконазол; триазольные производные - флуконазол, итраконазол, вориконазол (вифенд*); аллиламины (производные N-метилнафталина) - тербинафин, нафтифин (экзодерил*) и разные химические группы - ундециленовая кислота (микосептин*), нифурантел[®], циклопирокс (батрафен*), флуцитозин (анкотил*), калия иодид. Азольные препараты ингибируют ключевые ферменты биосинтеза эргостерола, основного структурного компонента грибковой мембраны. Ингибирование цитохром-Р-450-зависимой 14 α -деме-тилазы снижает превращение ланостерола в эргостерол, наруша-

ется образование грибковой мембраны, проницаемость мембраны увеличивается. В результате происходит лизис клетки гриба и подавление репликации.

Клотримазол (канестен*, кандид*) эффективен при любых грибковых поражениях. Механизм действия препарата обусловлен нарушением синтеза эргостерина, при этом изменяется структура, свойства (проницаемость) мембраны гриба, приводящие к лизису, таким образом проявляется фунгицидное действие. Клотримазол оказывает также антибактериальное действие (на грамположительные и грамотрицательные бактерии), противопротозойное действие (особенно эффективен при трихомониазе).

Миконазол (дактарин*) можно применять внутрь и паренте-рально. В настоящее время, в связи с токсичностью, применяют в основном местно при дерматомикозах и поверхностном кандидо-микозе.

Кетоконазол (низорал*, ливарол*) эффективен при приеме внутрь при поверхностных и системных микозах, при дерматомикозе и кандидамикозе. Он нарушает биосинтез эргостеринов на клеточных мембранах грибов, изменяя ее структуру и свойства. Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, гинекомастия, импотенция.

Бутконазол (гинофорт*) применяют при кандидозе (вульвова-гините). В одной дозе препарата содержится 5 г 2% вагинального крема, обладающего фунгицидной активностью против грибов *Candida spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.* и некоторых грамположительных бактерий. Режим дозирования: однократно во влагалище в любое время суток. Миллиарды частиц эмульсии удерживаются на поверхности слизистой оболочки влагалища в виде соприкасающейся пленки и высвобождают активное действующее вещество бутконазола нитрат в течение 4-5 сут. Из побочных эффектов могут возникать жжение, зуд, болезненность и отек слизистой оболочки влагалища, спастические боли в нижней части живота. *Итраконазол* (орунгал*), флуконазол (дифлюкан*) обладают широким спектром действия, селективно и специфически инги-бируют фермент, который катализирует синтез грибковых стеролов. Применяют их при различных грибковых инфекциях: кандидозы вагинальных и слизистых оболочек, микозы кожи, эпидермомикозы, грибковые поражения глаз, брышины и других локализаций.

К аллиламинам относят *тербинафин* (ламизил*, экифин*, брамизил*, фунготербин*). Его применяют системно и местно. Препарат оказывает широкий спектр действия на дрожжевые, дерматофиты и другие плесневые грибы. Он эффективен в отношении многих грибов, патогенных для человека. Механизм действия тербинафина связан с торможением начального этапа биосинтеза эргостерола, путем ингибирования специфического фермента скваленэпоксидазы на клеточной мембране грибов. Препарат не оказывает влияния на систему цитохрома Р-450, поэтому при совместном применении он не влияет на метаболизм ЛС, которые подвергаются биотрансформации с участием этой системы. При местном лечении тербинафин более эффективен, чем азольные препараты, но сопоставим с итраконазолом, а при применении

внутри эффективнее гризеофульвина и итраконазола. Тербинафин накапливается в роговом слое эпидермиса, коже, подкожной клетчатке, жировой ткани, сальных железах, волосяных фолликулах и ногтевых пластинах в концентрациях, обеспечивая фунгицидный эффект.

Разные химические группы. Нифурантел[®] обладает противогрибковым, противопротозойным и антибактериальным действием. Он высокоэффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, простейших (амебы, лямблии). Нифурантел[®] - препарат выбора при терапии сальмонеллезов, шигеллезов и других кишечных бактериальных инфекций. Высокоэффективен он и при трихомониазе, также обладает антихеликобактерным действием. Нифурантел входит в состав комбинированного препарата Макмирор комплекс* совместно с нистатином, что значительно усиливает эффект. Форма выпуска: крем 1% в тубах 20,0; раствор во флаконах 15 мл; таблетки интравагинальные 0,1 г. Миконазол (*Miconazole*). Синоним: Клион-Д 100*, Дактарин*.

Форма выпуска: таблетки 0,25 г; гель для приема внутрь в тубиках по 40,0; аэрозоль 30,0; спиртовой раствор 30 мл; 1% раствор в ампулах по 20 мл; вагинальная лекарственная форма Гино-дакта-рин[®].

Кетоконазол (*Ketoconazole*). Синоним: Низорал*.

Форма выпуска: таблетки 0,2 г; 2% крем и шампунь. Тербинафин (*Terbinafine*).

Синоним: Ламизил*, Экзифин*, Брамизил*, Фунготербин*. Форма выпуска: таблетки 0,125 и 0,25 г; 1% мазь в тубах 15,0; 1% крем в тубах по 15,0 и 30,0; аэрозоль 1% - 15 мл и 30 мл.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы вызывают многие инфекционные заболевания человека. Особенности вирусов являются рост и размножение внутри клеток организма человека и отсутствие собственного обмена веществ. Вирусы, внедряясь внутрь клеток, используют для размножения материал клеток, поэтому вирусы называют внутриклеточными паразитами. Описанный механизм объясняет сложность создания противовирусных средств. Вирусы проникают в организм человека вместе с вдыхаемым воздухом через носоглотку, слизистые оболочки, способствуют развитию местной воспалительной реакции (острые респираторные проявления). Источником вирусных инфекций является больной человек. Инкубационный период длится от 2 до 15 сут, но может продолжаться и дольше. Затем начинается период острых клинических проявлений. Продолжительность болезни зависит от представителя вируса. Выделяют РНК- и ДНК-содержащие вирусы. К ДНК-содержащим вирусам относят вирусы герпеса, ветряной и натуральной оспы, вирус опоясывающего лишая, гепатита В, ТТ, аденовирусы (острая респираторная вирусная инфекция) и вирусы, вызывающие папилломы. К РНК-содержащим вирусам относят вирусы гриппа.

Циклопирокс (батрафен*) применяют для лечения и профилактики грибковых инфекций кожи, слизистых оболочек, ногтей, грибковых вагинитов и вульвовагинитов. Препарат обладает антимикробным действием, подавляет развитие микоплазм и трихомонад. Способ применения - наружно в виде пудры, 1% крема, 8% раствора и интравагинально: 0,2% раствор (флакон с наконечником), крем (одноразовый аппликатор) или вагинальные суппозитории.

При применении противогрибковых средств наиболее часто возникают побочные эффекты: диспепсические расстройства при приеме внутрь; при наружном применении - аллергические реакции, сыпь на коже, шелушение кожи, местно-раздражающее действие, ощущение жжения, зуд, гиперемия, возможна индивидуальная непереносимость.

Препараты

Список Б

Амфотерицин В (*Amphotericinum* В) Синоним: Фунгизон*.

Форма выпуска: порошок во флаконах (50 000 ЕД) для внутривенного введения; мазь по 15,0 и 30,0 г (в 1 г 30 000 ЕД). Леворин (*Levorinum*).

Формы выпуска: таблетки по 500 000 ЕД, защечные таблетки по 500 000 ЕД, мазь в тубах (в 1 г 500 000 ЕД). Нистатин (*Nystatinum*).

Форма выпуска: таблетки по 250 000 ЕД и 500 000 ЕД; 10% мазь (в 1 г 100 000 ЕД); суппозитории вагинальные (250 000 ЕД) и ректальные (250 000 ЕД и 500 000 ЕД).

Гризеофульвин (*Griseofulvinum*).

Форма выпуска: таблетки по 0,125 г, суспензия во флаконах по 100 и 200 мл.

Флуконазол (*Fluconazole*). Синоним: Дифлюкан*.

Форма выпуска: капсулы 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 г; сироп 0,5% - 60 мл; 0,2% раствор инфузий во флаконах по 100 и 50 мл, таблетки 0,05; 0,15 г.

Бутоконазол (*Butoconazole*). Синоним: Гинофорт*.

Форма выпуска: 2% вагинальный крем в аппликациях 5 г (1 доза/100 мг бутконазола нитрата*).

Безрецептурный отпуск

Клотримазол (*Clotrimazole*). Синоним: Канестен*, Кандид*.

Форма выпуска: крем 1% в тубах 20,0; раствор во флаконах 15 мл; таблетки интравагинальные 0,1 г. Миконазол (*Miconazole*). Синоним: Клион-Д 100*, Дактарин*.

Форма выпуска: таблетки 0,25 г; гель для приема внутрь в тубиках по 40,0; аэрозоль 30,0; спиртовой раствор 30 мл; 1% раствор в ампулах по 20 мл; вагинальная лекарственная форма Гино-дакта-рин®.

Кетоконазол (*Ketoconazole*). Синоним: Низорал*.

Форма выпуска: таблетки 0,2 г; 2% крем и шампунь. Тербинафин (*Terbinafine*).

Синоним: Ламизил*, Экзифин*, Брамизил*, Фунготербин*. Форма выпуска: таблетки 0,125 и 0,25 г; 1% мазь в тубах 15,0; 1% крем в тубах по 15,0 и 30,0; аэрозоль 1% - 15 мл и 30 мл.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы вызывают многие инфекционные заболевания человека. Особенности вирусов являются рост и размножение внутри клеток организма человека и отсутствие собственного обмена веществ. Вирусы, внедряясь внутрь клеток, используют для размножения материал клеток, поэтому вирусы называют внутриклеточными паразитами. Описанный механизм объясняет сложность создания противовирусных средств. Вирусы проникают в организм человека вместе с вдыхаемым воздухом через носоглотку, слизистые оболочки, способствуют развитию местной воспалительной реакции (острые респираторные проявления). Источником вирусных инфекций является больной человек. Инкубационный период длится от 2 до 15 сут, но может продолжаться и дольше. Затем начинается период острых клинических проявлений. Продолжительность болезни зависит от представителя вируса. Выделяют РНК- и ДНК-содержащие вирусы. К ДНК-содержащим вирусам относят вирусы герпеса, ветряной и натуральной оспы, вирус опоясывающего лишая, гепатита В, ТТ, аденовирусы (острая респираторная вирусная инфекция) и вирусы, вызывающие папилломы. К РНК-содержащим вирусам относят вирусы гриппа А и В (ортомиксовирус) и парамиксовирус, вызывающий бронхит и пневмонию, вирус гепатита С, Е, D, G, вирус краснухи. Особую разновидность РНК-вирусов представляют ретровирусы, вызывающие ВИЧ-инфекцию (СПИД). Для профилактики ряда вирусных заболеваний (полиомиелита, бешенства и др.) успешно применяют специфические вакцины.

Противовирусными называют средства, которые используют для профилактики и лечения вирусных инфекций. Они повышают резистентность организма к вирусам и приостанавливают одну из стадий репродукции вирусов: адсорбцию (прикрепление к поверхности клетки макроорганизма), проникновение в клетку, депротенинизацию, синтез вирусных компонентов, выход вирусного генома из клетки и др. Различают противовирусные ЛС по механизму действия и в зависимости от заболеваний, при которых их применяют. В зависимости от заболеваний их классифицируют на противогриппозные, противогерпетические и для лечения ВИЧ-инфекции.

32.1. ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Одним из эффективных методов снижения заболеваемости гриппа среди населения является вакцинация. Для вакцинации используют живые, инактивированные или комбинированные вакцины. Живая вакцина состоит из ослабленных, лишенных возможности размножаться возбудителей. Штаммы патогенных микробов потеряли вирулентность, но сохранили специфическую антигенность. Инактивированные вакцины содержат вирусные частицы или антигенные комплексы из бактерий или вирусов, против которых делают прививку. У прививаемого создается искусственный иммунитет, вырабатываются к данным возбудителям антитела. При последующей встрече вакцинированного человека с данной инфекцией заболевание не возникает или протекает в легкой форме, так как образовавшиеся антигены запускают иммунную реакцию на проникший возбудитель и он уничтожается быстрее, чем успевает размножиться. Антигенный состав гриппозных вакцин ежегодно обновляют согласно рекомендациям ВОЗ. Вакцинация, снижая заболеваемость гриппом, снижает заболеваемость и другими вирусными инфекциями (ОРВИ, отитом, бронхитом, пневмонией). В настоящее время используют противогриппозные вакцины ваксигрип*, гриппол*, инфлювак.

Гриппол* - активная профилактическая иммунизация против гриппа у детей с 3 лет, подростков и взрослых без ограничения возраста. Прививки проводят в осенне-зимний период. Вакцину вводят однократно внутримышечно в объеме 0,5 мл, одна доза для всех возрастных групп. Инфлювак* представляет трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из

поверхностных антигенов вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах. Для лиц с высоким риском заболевания гриппом рекомендуют ежегодную вакцинацию.

Эндогенными факторами защиты от вирусной инфекции считают интерфероны, их используют для профилактики гриппа, ОРВИ в предэпидемический период и для их лечения. Лейкоцитарный человеческий ИФН получают из донорской крови человека в виде лиофилизированного порошка. Применяют его интраназально в виде инстилляций в нос, по 5 капель с интервалом 1-2 ч 5 раз в день или в виде ингаляций (2 раза в день) в течение 2-3 сут. Более сильным действием обладает новый отечественный рекомбинантный ИФН- α -2b второго поколения под торговым названием гриппе-рон*. Назальные капли назначают взрослым по 3 капли (3000 МЕ), детям старше 1 года до 14 лет - по 2 капли (2000 МЕ) каждые 3-4 ч. Интраназальные интерфероны могут вызывать раздражение и пастозность слизистой оболочки носа. Суппозитории ректальные и мазь виферон* (ИНФ- α -2,) применяют в комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, в том числе у новорожденных, недоношенных. Рекомбинантный ИФН- α -2a выпускают под названием кипферон* (суппозитории ректальные и вагинальные), он содержит специфические антитела, ингибирует внутриклеточные стадии развития вирусов, хламидий, риккетсий, действует на бактерии. Препарат обладает мощным противовирусным, антимикробным и иммуномодулирующим действием, нормализует микрофлору влагалища и толстой кишки. Препарат применяют при ротавирусных инфекциях, а также для лечения детей с частыми воспалительными заболеваниями респираторного тракта, рецидивирующими бронхитами, пневмониями. При использовании ЛС необходимо проверять на индивидуальную переносимость, так как могут возникать аллергические реакции. К препаратам, стимулирующим выработку эндогенного интерферона, индукторам интерферона (интерфероногенам), относят тилорон (амиксин*), циклоферон*, неовир*, полудан*, цитовир-3*, арбидол*, анаферон*, оциллококцидум* и др. (см. Цитокины).

К препаратам, блокирующим проникновение РНК-содержащих вирусов в клетки человека, относят римантадин (ремантадин*) и ингибитор нейраминидазы озельтамивир (тамифлю*).

Римантадин (ремантадин*) - средство для системного применения, блокирует ионные M_2 -каналы вируса гриппа, нарушая способность проникать в клетки и высвободить рибонуклеопротеид, ингибируя раннюю стадию репликации вируса, прерывается выход вирусного генома из клетки. Препарат эффективен в отношении различных штаммов вируса гриппа А, клещевого энцефалита. Он оказывает антитоксическое действие при гриппе В, не эффективен при ОРВИ. Побочные эффекты: диспепсия, аллергические реакции, тремор, головная боль, бессонница, нарушение координации, внимания. К блокаторам M_2 -каналов относят Амантадин, применяемый при паркинсонизме и оказывающий дофаминергическое действие.

Озельтамивир (тамифлю*) является пролекарством, превращаясь в активную форму озельтамивира карбоксилат, который ингибирует ключевой фермент - нейраминидазу вирусов гриппа. При ингибировании фермента нарушается способность вирусов проникать внутрь клеток и блокируется выход вирусных частиц из инфицированных клеток, что ограничивает дальнейшее распространение инфекции в организме больного. При применении препарата могут возникать головокружение, слабость, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), кашель, бронхоспазм.

32.2. ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

32.2.1. Лекарственные средства, блокирующие ДНК-полимеразы и угнетающие синтез ДНК-вирусов

К лекарственным средствам, блокирующим ДНК-полимеразы и угнетающим синтез ДНК-вирусов, относят аналоги нуклеозидов: ацикловир (зовиракс*), валацикловир (валтрекс*), ганцикловир (цимевен*), фамцикловир (фамвир*), фоскарнет натрия; а также препараты растительного происхождения, ингибирующие размножение вируса герпеса: алпизарин* (из травы копеечника), холепин* (из травы леспедецы копеечковой), госсипол* (из корней и семян хлопчатника).

Ацикловир (зовиракс*) под влиянием тимидинкиназы превращается в ацикловиртрифосфат; он ингибирует ДНК-полимеразу и блокирует синтез вирусной ДНК. В результате вирус не распознается и не размножается. Препарат действует только на клетки, пораженные вирусом. Он оказывает селективное противовирусное действие в отношении вируса герпеса простого, генитального, неонатального и офтальмогерпеса, опоясывающего лишая. Препарат эффективен при инфекциях кожи и слизистых оболочек. Препарат хорошо переносят больные, побочные эффекты развиваются редко, при применении таблеток возможны диспепсические расстройства, при применении мазей - аллергические реакции, жжение. Валацикловир является пролекарством, в организме превращается в ацикловир и приобретает специфическую активность. Применяют его в тех же случаях, что и ацикловир.

Алпизарин* обладает противовирусной активностью в отношении ДНК-вирусов, его ингибирующее действие особенно проявляется на ранних этапах развития герпеса. Аналогичным действием обладает госсипол*.

32.2.2. Препараты смешанного действия, применяемые при различных вирусных инфекциях

Рибавирин (виразол*) - синтетический препарат, близкий по химической структуре к гуанозину. В организме он превращается в активные метаболиты моно- и трифосфат. Монофосфат конкурентно ингибирует дегидрогеназы и угнетает синтез гуанозинтрифосфата, трифосфат угнетает вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование мРНК. Именно поэтому препарат подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Рибавирин токсичен, оказывает мутагенное и тератогенное действие, при его применении могут возникать бронхоспазмы, брадикардия, тошнота, аллергические реакции и гематотоксичность.

Для профилактики гриппа и при вирусных поражениях глаз, кожи и при ринитах местно назначают 0,25% мазь оксолиновую (производное тетрагидронафталина), которая обладает вируцидной активностью. Флоренал* мазь 0,5% (флореналь*) и 0,5% теброфеновую* мазь (теброфен*) используют для лечения вирусных заболеваний глаз, кожи, простого и опоясывающего герпеса, вульгарных бородавок.

32.3. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции, различают в зависимости от механизма их действия. Препараты, ингибирующие репликацию ретровирусов (синтез нуклеиновых кислот), ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ: зидовудин (азидо-тимидин*, ретровир*), ставудин (зерит*), ламивудин (эпивир*); и препараты, ингибирующие протеазы ВИЧ и нарушающие синтез вирусных белков: санкинавир (инвираза*), ампренавир (агенера-за*), индинавир (криксиван*).

Зидовудин (азидотимидин*, ретровир*) относят к нуклеозидам; он аналогичен по механизму действия ацикловиру, но в 20-30 раз сильнее ингибирует обратную ВИЧ-транскриптазу, по сравнению с ДНК-полимеразой клеток человека, поэтому сильнее нарушается синтез вирусной ДНК и снижается репликация ДНК-вирусов. При применении зидовудина продлевается жизнь ВИЧ-инфицированных больных и снижаются частота возникновения и тяжесть течения инфекционных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекций. Побочные эффекты: часто возникают

нарушения системы кроветворения, диспепсические явления, головная боль, бессонница, слабость.

Амтренавир снижает активность протеаз, которые расщепляют полипротеин вируса и нарушают репликацию ВИЧ. В организме препарат не кумулирует. Применяют в основном для комбинированной антиретровирусной терапии. Побочные эффекты аналогичны зидовудину.

На фоне СПИДа часто возникают сопутствующие инфекции (бактериальные, вирусные, протозойные, грибковые), поэтому при лечении СПИДа наряду с препаратами, действующими на ВИЧ-инфекцию, следует назначать соответствующие препараты в зависимости от возникшей инфекции.

Препараты

Список Б

Римантадин (*Rimantadinum*). Синоним: Ремантадин*. Форма выпуска: таблетки 0,05.

Ацикловир (*Aciclovir*).

Синоним: Зовиракс*, Виролекс*.

Форма выпуска: таблетки 0,2, 0,4, 0,8 г; 3% глазная мазь 5,0 г; 5% крем 5,0 г; оральная суспензия 125 мл (0,2 г на 5 мл); порошок для инъекций во флаконах 0,25 г.

Зидовудин (*Zidovudine*).

Синоним: Азидотимидин*, Ретровир*.

Форма выпуска: капсулы 0,1 г; таблетки 0,3 г.

Интерферон человеческий лейкоцитарный (*Interferonum leucocyticum*).

Форма выпуска: порошок в ампулах по 2 мл в сухом виде. Оксолин (*Oxolinum*).

Форма выпуска: порошок; раствор и мазь 0,25; 0,5; 1,2; 3%.

АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ (ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ) СРЕДСТВА

Антигельминтными (противоглистными) называют средства, используемые для лечения кишечных и внекишечных гельминтозов.

Гельминтоз - заболевание, вызванное паразитическими червями (гельминтами). Течение заболеваний различно: от незначительных проявлений до тяжелых форм. Различают три группы гельминтозов: трема-тодозы, цестодозы и нематодозы. ТрEMATодозы вызывают трематоды (сосальщики) - фасци-олы, шистосомы и др. Цестодозы вызывают цестоды (ленточные черви) - лентецы, цепни, эхинококки. Нематодозы возникают в результате инвазии нематод (круглых червей) - аскарид, некатора, анкилостом, власоглава, остриц и др. В зависимости от преимущественной локализации возбудителей заболевания гельминтозы делят на кишечные и внекишечные.

Каждое антигельминтное средство действует против определенных возбудителей. Все антигельминтные средства делятся на средства для лечения кишечных гельминтозов и средства для лечения внекишечных гельминтозов. ЛС для лечения кишечных гельминтозов подразделяются на противонематодные и противоцестодозные средства.

33.1. ПРОТИВОНЕМАТОДОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Наиболее распространенными нематодозами являются аскаридоз (поражение аскаридами), энтеробиоз (острицами), трихоце-фалез (власоглавами), анкилостомидоз (анкилостомами), стронгилоидоз (кишечной угрицей). Для их изгнания из кишечника применяют левамизол (декарис*); мебендазол (вермокс*); пирантел (комбантрин[®]); пиперазина адипинат.

При применении препаратов нарушаются энергообразование (АТФ) в тканях глистов и обмен веществ, что приводит к парализации их мускулатуры, наблюдают гибель и выведение их из организма. При применении препаратов не надо соблюдать диету и назначать слабительные средства. Антигельминтное действие *лева-мизола* (декарис*) обусловлено блокадой дыхательных ферментов митохондрий и нарушением энергетического обмена у гельминтов. При всасывании в кровь левамизол оказывает резорбтивное иммуностимулирующее действие. Для изгнания гельминтов дозу препарата рассчитывают детям в зависимости от массы тела (25 мг/ кг), назначают 1 раз на ночь, взрослым 1 таблетка 0,15 г. При необходимости лечение повторяют через неделю. Левамизол наиболее эффективен при аскаридозе, анкилостомадозе, стронгилоидозе. В 90% случаев при однократном применении препарат побочных эффектов практически не вызывает. *Мебендазол* (вермокс*) действует на разные виды нематод. Он угнетает усвоение глюкозы и тормозит образование в организме гельминтов АТФ. Препарат не всасывается в кишечнике и полностью выводится с калом. Лечение глистных инвазий мебендазолом требует соблюдения определенных схем лечения без специальной подготовки и назначения слабительных средств. Необходимо избегать совместного употребления мебендазола с алкоголем и жирной пищей, следует контролировать картину крови. При применении больших доз препарата наблюдают выпадение волос (облысение). Аналогичным действием обладает пирантел (комбантрин[®]). Пиперазина адипинат (пипера-зин*) проникает в организм гельминта через кишечник и кутикулы и вызывает судорожные сокращения глиста. Соли пиперазина (в основном пиперазина адипинат) действуют преимущественно на нервную систему паразитов, вызывают паралич мышечных нейронов гельминтов. Препарат в равной степени активен по отношению к половозрелым и неполовозрелым формам аскарид. Он оказывает парализующее действие не только на аскариды, но и на острицы.

Способность пиперазина* усиливать тонус и сокращения гладкой мускулатуры, особенно кишечника, позволяет применять его без слабительных. Пиперазин* относительно малотоксичный препарат, в терапевтических дозах редко (в 4% случаев) вызывает побочное явление. Иногда могут возникать тошнота, боли в животе.

33.2. ПРОТИВОЦЕСТОДОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Основными кишечными цестодами являются тениаринхоз (возбудитель - невооруженный цепень), дифиллоботриоз (возбудитель - широкий лентец), гименолепидоз (возбудитель - карликовый цепень). Для изгнания ленточных гельминтов применяют, главным образом, *никлозамид* (фенасал*), а раньше использовали экстракт мужского папоротника, который в настоящее время из-за токсичности не применяют. В народной медицине используют семена тыквы. Никлозамид влияет на все виды ленточных глистов, обладает теницидным действием (вызывает их гибель), но не овоцидным (не уничтожает яйца глистов). Применяют его как противоглистное средство при инвазиях бычьим (невооруженным) цепнем (тениаринхоз), карликовым цепнем (гименолепидоз), широким лентецом (дифиллоботриоз), но не применяют при инвазии свиным (вооруженным) цепнем (цистицеркоз). Заражение происходит при проглатывании яиц паразитов, личинка из желудка проникает в кровь и ткани. Особенно опасно поражение мозга, легких и печени, что приводит к развитию цистицеркоза. При отсутствии лечения больные погибают. Основными мерами профилактики являются мытье рук, особенно после контакта с животными, соблюдение гигиенических требований, а также других мер, направленных на предотвращение проглатывания человеком яиц паразитов. Традиционным народным средством борьбы с ленточными глистами являются семена тыквы. Через час после приема отвара семян тыквы назначают солевое слабительное. Семена тыквы безвредны. Основное действующее вещество содержится в зеленой пленке семян. Их можно применять в сочетании с другими противоглистными средствами, которые следует назначать в половинной дозе. Прием отвара или эмульсии из семян тыквы требует специальной очистительной подготовки больного до и после приема. Следует помнить, что при их применении необходимо больного подготовить.

Больной принимает легкую усвояемую, обезжиренную пищу, запивает фенасал* щелочным питьем (1-2 г натрия гидрокарбоната на стакан воды). После приема противоцестодозных средств (спустя 2 ч) больной должен принять солевое слабительное средство (Na_2SO_4).

33.3. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

К внекишечным гельминтозам относят филяриидозы (возбудитель - филярии из класса нематод), эхинококкозы (возбудитель - вооруженный свиной цепень в личиночной стадии из класса цестод), описторхоз (возбудитель - кошачья двуустка из класса трематод), шистосоматоз (гельминты - шистосомы из класса трематод). К филяриидозам относят онхоцеркоз, при котором поражаются лимфатические сосуды и глаза. Хлоксил* активен в отношении кошачьей двуустки и печеночной двуустки. Он плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и длительно (до 20 сут) задерживается в организме. Применяют препарат для лечения описторхоза и фасциолеза, при которых поражается печень. За день до приема препарата и в дни лечения рекомендуют соблюдать диету с ограничением жиров и полным исключением алкогольных напитков. Препарат применяют внутрь после еды. Суточную дозу 9-10 г делят на три приема. Длительность лечения составляет 2 сут. После назначают желчегонные средства и проводят дуоденальное зондирование для удаления из желчных путей погибших гельминтов. В настоящее время хлоксил* используют очень редко, так как появился новый препарат празиквантел.

Празиквантел (бильтрицид*, азинокс*) является более эффективным препаратом для лечения внекишечных и кишечных гельминтозов, дает 100% эффект при описторхозе, шистосоматозе,

кло-нархозе, тениозе, цистицеркозе, дифиллоботриозе и др. Механизм действия: препарат повышает проницаемость клеточных мембран паразитов для ионов кальция, вызывает сильное и длительное сокращение мускулатуры, переходящее в спастический паралич, приводящее к гибели гельминтов. Продолжительность лечения индивидуальная, зависит от вида гельминта. Дозируют препарат из расчета 25 мл/кг 3 раза в день (1-2 сут) или 30-40 мг/кг 2 раза в день. Препарат хорошо переносится, возможные побочные эффекты (тошнота, боли в эпигастрии, головная боль) проходят после окончания приема препарата.

Препараты

Список Б

Левамизол (*Levamisolum*). Синоним: Декарис*.

Форма выпуска: таблетки 0,15 г (1 таблетка в упаковке); 0,05 г (2 таблетки в упаковке).

Мебендазол (*Mebendazolum*). Синоним: Вермокс*.

Форма выпуска: таблетки 0,25 г; суспензия (0,05 г в 1 мл) во фла-конах по 15 мл.

Никлозамид (*Niclosamidum*).

Синоним: Фенасол*.

Форма выпуска: таблетки 0,25 г.

Празиквантел (*Praziquantee*).

Синоним: Азинокс*, Бильтрицид*.

Форма выпуска: таблетки 0,15; 0,5; 0,6 г.

Безрецептурный отпуск

Пиперазина адипинат (*Piperazini adipinas*).

Форма выпуска: таблетки по 0,2 и 0,5 г.

РАЗДЕЛ VIII

ДРУГИЕ ГРУППЫ СРЕДСТВ

ГЛАВА 34

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Опухоль - избыточное патологическое разрастание тканей, с качественно изменившимися клетками. Опухоли, возникающие в организме человека, могут быть доброкачественными и злокачественными. Первые состоят в основном из однотипных клеток, не отличающихся существенно по морфологии от нормальных клеток, с небольшой потенцией к росту, без способности к инвазии и метастазированию. Вместе с тем доброкачественные опухоли могут быть этапом развития рака и саркомы. Деление любой клетки находится под контролем различных генов, в генетическом наборе клетки их около 100. Существуют регуляторные гены, которые находятся в репрессированном (подавленном) состоянии, определенными сигналами они активируются, экспрессируются. Экспрессия генов происходит при повреждении клеток, и процессы регенерации клеток и тканей запускаются. Перерождение (трансформация) нормальной клетки в злокачественную происходит в результате воздействия одного или нескольких повреждающих факторов. Наиболее сильное воздействие оказывают химические агенты на организм - химические канцерогены (вещества, способствующие возникновению злокачественной опухоли): бензпирен табачного дыма, винилхлорид, содержащийся в пластмассе, асбест, некоторые клеи и краски, лекарственные вещества (циклофосфамид, хлорамбуцил, бусуль-фан, диэтилстилбэстрол, доксорубин) или их метаболиты, соединения металлов, формальдегид, хлорированная вода, загрязнители внешней среды (нефтепродукты, мышьяк, свинец, никель, хром, бензол, диоксины, репеленты и др.). Установлена тесная связь возникновения опухолей с ионизирующими излучениями (радиацией, УФ-лучами, космическими лучами, электромагнитными), при воздействии высоких температур, при наследственных (генетических) изменениях, при попадании ретровирусов и некоторых микроорганизмов. В здоровом организме иммунная система распознает и уничтожает чужеродные агенты, чего при опухолевом процессе не происходит, так как опухолевые клетки обладают слабыми антигенными свойствами. Они продуцируют вещества, блокирующие рецепторы иммунных лимфоцитов, усиливают функции Т-супрессоров, блокируют естественные киллеры, Т-хелперы. В результате клеточный иммунитет подавляется. Противоопухолевые антитела также усиливают рост самой опухоли.

В основе опухолевого процесса лежит чрезмерное нерегулируемое размножение клеток, не достигающих созревания. Злокачественной опухоли, помимо гиперплазии (увеличения количества клеток) и дисплазии (нарушения формирования ткани), свойственен клеточный и тканевой атипизм (изменение формы клеток и отличие по строению от клеток и тканей, из которых они произошли), автономный рост (не зависящий от окружающих тканей и всего организма) и интенсивный метаболизм с обкрадыванием питательных веществ у нормальных клеток. Злокачественная опухоль выделяет гидролитические ферменты, которые повреждают и разрушают окружающие ткани, возникает интоксикация организма продуктами распада тканей. Злокачественная опухоль обладает способностью к метастазированию (от греч. *metastasis* - перемещение), т.е. опухолевые клетки переносятся кровью, лимфой в другие органы с образованием вторичных опухолей. Название большинства опухолей состоит из двух частей: названия источника опухоли (органа, ткани, клетки) и приставки «ома», обозначающей опухоль. Например, опухоль мышечной ткани называют миомой, жировой - липомой, опухоль соединительной ткани - саркомой. Злокачественные опухоли, развивающиеся из эпителия, называют раковыми (рак кожи, рак желудка, рак матки). Опухоли, возникшие из клеток

кроветворной ткани, делят на острые и хронические лейкозы или гемобластозы; болезнь Ходжкина или лимфогранулематоз (поражение лимфатических узлов), макрофагальные и тучноклеточные лейкозы. Основными методами лечения злокачественных опухолей являются хирургическое удаление опухоли, лучевая терапия (облучение опухоли), фотодинамическая терапия (воздействие света с биомолекулами, лазерным излучением) и лекарственная терапия (химиотерапия). Наибольшее признание получили методы комбинированной и комплексной терапии больных злокачественными новообразованиями. Химиотерапия в большинстве случаев входит в комбинированное, комплексное лечение, но может использоваться и как самостоятельный метод лечения. При лейкозах и лимфогранулематозе химиотерапия является основным методом лечения.

Особенностью противоопухолевых средств является относительно низкая избирательность действия. В первую очередь подавляется активность быстро растущих и размножающихся клеток, в том числе и клеток злокачественной опухоли. Одновременно нарушается жизнедеятельность нормальных клеток с быстрым делением (клеток костного мозга, слизистой оболочки ЖКТ, половых желез), проявляется нефротоксичность, гепатотоксичность, что указывает на высокую токсичность противоопухолевых препаратов. В большинстве случаев с помощью химиотерапии удастся задержать развитие злокачественной опухоли или злокачественных поражений кроветворных тканей. В результате временно улучшается удовлетворительное качество жизни и состояние онкологического больного, а в ряде случаев увеличивается продолжительность жизни, повышается выживаемость больных.

Противоопухолевыми химиотерапевтическими называют средства, которые задерживают развитие злокачественных опухолей. Средства нередко называют цитостатиками, антибластомными, противораковыми и средствами для лечения злокачественных новообразований. Противоопухолевые средства в зависимости от механизма действия на ЛС: повреждающие матрицу ДНК; ингибиторы ферментов, нарушающих синтез нуклеиновых кислот; вещества, препятствующие делению опухолевых клеток на стадии митоза; гормональные препараты и их антагонисты; модификаторы биологических реакций (цитокины и др.). Наиболее широко используют классификацию в зависимости от химического строения.

- I. Алкилирующие средства: циклофосфамид (циклофосфан*), хлорамбуцил (хлорбутин*), мелфалан, сарколизин, тиотепа (тиофосфамид*), бусульфан (миелосан*).
- II. Антиметаболиты: метотрексат (трексан[®]), меркаптопурин (лейкерин[®]), флуорацрацил, цитарабин (цитозар*).
- III. Антибактериальные препараты: дактиномицин, доксиру-бицин, блеомицин, митомицин.
- IV. Алкалоиды: винбластин (розевин*), винкристин, колха-мин*.
- V. Гормональные и антигормональные препараты: гестоноро-на капроат (депостат*), тамоксифен (нолвадекс[®]), дростанолон (медротестрона-пропионата раствор в масле*), флутамид (флу-цином*).
- VI. Ферментные препараты: аспарагиназа (L-аспарагиназа*).
- VII. Препараты цитокинов.

Каждая из указанных групп цитостатиков обладает своей специфической противоопухолевой активностью и применяется при определенных онкологических заболеваниях (табл. 34.1).

Алкилирующие средства - синтетические вещества, имеющие алкильные группы, которые способны внедряться в молекулы органических соединений. К алкилирующим соединениям

относят производные бис-(β-хлорэтил)-амина: циклофосфамид (циклофосфан*), хлорамбуцил (хлорбутин*), мелфалан (сарко-лизин); производные этиленимина: тиотепа (тиофосфамид*); производные эфира дисульфоновой кислоты: бусульфан (мие-лосан*).

В организме с помощью реакции алкилирования они связываются с нуклеиновыми кислотами, повреждается матрица ДНК и РНК, угнетается синтез белка в быстрорастущих и активно размножающихся клетках. Подавляется способность к делению, что приводит к угнетению роста опухоли. Препараты эффективны при раке легкого, молочной железы, яичников, при опухолях кроветворной системы (миелолейкоз, хронический лейкоз, лимфосаркома, лимфогранулематоз). Кроме того, их применяют при опухолях Юинга и Вильмса.

Таблица 34.1. Основные показания к применению противоопухолевых средств

Группа	Препарат	Синоним	Онкологическое заболевание
Алкилирующие средства	Циклофосфамид	Циклофосфан*	Рак мочевого пузыря, молочной железы, яичников, лимфолейкоз, саркома мягких тканей
	Антагонисты цитарабин	Цитозар*	Лейкозы, лимфомы
	пиримидина Флуорау-рацил	Фторурацил	Злокачественные опухоли головы и шеи, рак молочной железы, пищевода, толстой и прямой кишки, желудка, печени, яичников, мочевого пузыря, предстательной железы, кожи, надпочечников
Антиметаболиты	Антагонисты пуринов Меркаптопуридин	Лейкерин [®]	Карцинома молочной железы, легких, шеи и головы, трофобластные опухоли, лимфомы
	Антагонисты фолиевой кислоты Метотрексат	Трексан [®]	Рак мочевого пузыря, молочной железы, пищевода, лейкозы, злокачественные опухоли головы и шеи
Антибактериальные препараты	Доксорубицин	Адриамицин [®]	Рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, матки, саркома Капоши
	Митомицин	Мутамицин [®]	Рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, толстой и прямой кишки, легких, молочной железы, мочевого пузыря, матки
Растительные алкалоиды	Плаклитаксел	Таксол	Рак яичников, рак молочной железы
	Винбластин	Розевин*	Рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак яичников, рак легкого
Ферментные препараты	Аспарагиназа	Л-аспарагиназа*	Лейкозы, Т-клеточная лимфома, лимфо- и ретикулосаркома
Металлоорганические соединения	Платидиам*	Цисплатин	Рак мочевого пузыря, яичников, пищевода, легкого, злокачественные опухоли головы и шеи

Антиметаболиты сходны по химической структуре с естественными метаболитами, образующимися в процессе обмена в клетках и необходимыми для нормальной жизнедеятельности. К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят антагонист фолиевой кислоты метотрексат (трексан[®]), антагонист пурина меркаптопуридин (лейкерин[®]) и антагонисты пиримидина фторурацил, цитарабин (цитозар*).

Производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина участвуют в образовании белка, необходимого для роста и размножения. Антиметаболиты, вмешиваясь в биохимические процессы, нарушают биосинтез нуклеотидов и подавляют рост пролиферативных тканей. Угнетение процесса деления опухолевых клеток с помощью антиметаболитов используют при лечении лейкозов, рака молочной железы, желудка, толстой кишки.

Противоопухолевые антибактериальные препараты - дактиномицин, доксорубицин, блеомицин, митомицин, эпирубицин (фар-морубицин быстрорастворимый*) - в качестве противомикробных средств не применяют. В основе противоопухолевой активности антибактериальных средств лежат нарушение функций ферментов, угнетение синтеза нуклеиновых кислот (синтез ДНК и РНК); за счет образования свободных радикалов повреждается матрица ДНК, блокируется митотическое деление, что приводит к гибели клеток.

Препараты применяют при раке кожи, гортани, половых органов, легкого, почки, желудка. Доксорубицин и дактиномицин используют при опухоли Юинга, Вильмса и саркоме Капоши, при некоторых видах лейкоза и миеломной болезни. При их применении наиболее часто неблагоприятные эффекты возникают со стороны органов кроветворения, в виде язв в полости рта или на губах. Реже проявляется кардиотоксическое, нефротоксическое действие и выпадение волос (алопеции).

Алкалоиды - винбластин (розевин*), винкристин, колхамин - лекарственные средства растительного происхождения, относятся к митотическим ядам. Винбластин и винкристин выделены из листьев катарантуса розового (барвинок), а колхамин - из клубнелуковиц безвременника великолепного. Все препараты оказывают цитостатический и антимитотический эффект на стадии митоза, ингибируя митозное веретено путем нарушения сборки микротрубочек. Одновременно нарушается метаболизм аминокислот, клеточное дыхание и подавляется рост опухолевой ткани. Наиболее часто алкалоиды применяют при раке молочной железы, яичка, яичников, мочевого пузыря, лимфогранулематозе и лимфосарко-ме. Среди побочных эффектов чаще развиваются диспепсические расстройства, токсическое действие на вегетативную нервную систему, нейротоксическое действие и выпадение волос.

Гормональные и антигормональные препараты: фосфэстрол, гес-тонорона капроат (депостат*), тамоксифен (нолвадекс^а), дроста-нолон (медротестрона-пропионата раствор в масле*), флутамид (флуцином*).

Эстроген (фосфэстрол) применяют при раке предстательной железы. Под влиянием фосфатазы опухолевых клеток из фосфэс-трола освобождается активный метаболит диэтилстилбэстрол, который обладает противоопухолевой активностью. Вводят препарат внутрь и внутривенно. При применении препарат может вызывать тошноту, рвоту, кожный зуд, феминизацию и другие нежелательные реакции.

Препараты гестагена (гестонорона капроат) обладают свойствами прогестерона, их применяют для лечения прогрессирующей карциномы молочной железы, эндометрия и аденомы предстательной железы. Противоопухолевая активность проявляется на клеточном уровне в угнетении стимулирующего действия метаболитов тестостерона.

Для лечения прогрессирующего рака предстательной железы применяют антиандрогенный препарат флутамид, блокирующий андрогенные рецепторы и тем самым препятствующий проявлению биологических эффектов андрогенов в опухолевых клетках.

Дростанолон назначают при раке молочной железы, так как он подавляет продукцию эстрогенов. При использовании больших доз возникает опасность вирилизации (появление у женщин вторичных мужских половых признаков: огрубление голоса, чрезмерный рост волос на лице и теле). Другим эффективным препаратом при раке молочной железы является антиэстроген тамоксифен, особенно у женщин в период менопаузы.

Помимо половых гормонов для лечения онкологических заболеваний используют препараты гормонов гипоталамуса (гозере-лин), препараты АКТГ и глюкокортикоиды, а также ингибиторы биосинтеза гормонов надпочечников.

Ферментный препарат аспарагиназа (L-аспарагиназа*) вызывает гидролиз аминокислоты аспарагина, необходимого для синтеза белка в опухолевых клетках. Применяют ее при лимфосаркоме и ретикулосаркоме, лимфобластомном или миелобластомном лейкозе, для лечения меланомы. При применении чаще возникают аллергические реакции, реже - нарушение функции поджелудочной железы, печени, почек, гипергликемия.

Другие противоопухолевые средства. Металлоорганическое соединение цисплатин (платидиам*) представляет собой соединение платины. По действию он сходен с алкилирующими препаратами. Повреждение матрицы ДНК происходит за счет образования поперечных сшивок платиной и нарушения функционирования опухолевых клеток. Применяют его при раке мочевого пузыря, яичка, яичника, эндометрия, желудка, легкого и др. Среди неблагоприятных эффектов выделяют угнетение функции костного мозга (анемию), нефротоксическое действие, диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Препараты

Список А

Циклофосфамид (*Cyclophosphamide*). Синонимы: Циклофосфан*.

Формы выпуска: таблетки по 0,05 г; ампулы, содержащие по 0,1 и 0,2 г.

Меркаптопурин (*Mercaptopurinum*). Синонимы: Лейкерин[®], Пури-Нетол*. Формы выпуска: таблетки по 0,05 г. Доксорубицин (*Doxorubicin*).

Синонимы: Адрибластин быстрорастворимый*, Адриаамицин[®]. Формы выпуска: флаконы, содержащие по 0,01 г. Винбластин (*Vinblastine*). Синонимы: Розевин*.

Формы выпуска: ампулы и флаконы, содержащие лиофилизированный порошок по 0,005 г. Цисплатин (*Cisplatin*). Синонимы: Платидиам*.

Формы выпуска: ампулы, содержащие лиофилизированного порошка по 0,01 г.

Список Б

Метотрексат (*Methotrexatum*). Синонимы: Трексан[®].

Формы выпуска: таблетки по 0,0025 г; ампулы по 0,005, 0,05, 0,1 г.

Цитарабин (*Citarabine*).

Синонимы: Цитозар*.

Формы выпуска: флаконы по 0,1 и 0,5 г.

Аспарагиназа* (*Asparaginasum*).

Синонимы: L-аспарагиназа*.

Формы выпуска: флакон для инъекций по 3000 и 10 000 МЕ. Фосфэстрол (*Fosfestrol*).

Формы выпуска: таблетки по 0,1 г; 6% раствор в ампулах по 5 мл.

Тамоксифен (*Tamoxifenum*). Синонимы: Нолвадекс[®], Зитазониум[®]. Формы выпуска: таблетки по 0,01; 0,02; 0,04 г.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К диагностическим средствам относят рентгеноконтрастные вещества, некоторые красители, вещества, меченные радиоактивными изотопами, специальные контрастные вещества для магнитно-резонансной томографии и ультразвуковых исследований.

Препараты, попадая в полые органы, задерживают прохождение рентгеновских лучей и создают изображение органа на экране (рентгеноскопия) или на фоточувствительной пленке (рентгенография). По конфигурации и проходимости органа определяют характер возможного заболевания. В качестве рентгеноконтрастных препаратов используют бария сульфат и органические соединения, содержащие йод: адириодон[®] (билигност[®]), ультравист[®] (йопромид), этиотраст[®], фалигност[®], урогра-фин[®] и др.

Их используют в медицинской практике при диагностике различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, бронхов, желчного пузыря, сердца, сосудов, мочевыводящих путей.

Бария сульфат используют при рентгенологическом исследовании пищевода, желудка и кишечника. Его назначают внутрь в виде взвеси. Препарат нерастворим в воде и не всасывается из кишечника. Необходимо подчеркнуть, что растворимые соединения бария (например, сернистый и углекислый барий[®]) при введении через рот хорошо всасываются и обладают высокой токсичностью. Во избежание отпуска из аптеки вместо сульфата других солей бария необходимо указывать название его полностью - *Barii sulfas pro roentgeno* (бария сульфат для рентгеноскопии[®]). Рентгенологическое исследование пищевода и желудка проводят натощак без специальной подготовки; кишечника - после предварительного назначения на ночь касторового масла[®]. При диагностике заболеваний толстой кишки взвесь бария вводят через прямую кишку. В таком случае предварительно (накануне и за 2 ч до исследования) ставят очистительную клизму. Выпускают в заклеенных двойных бумажных пакетиках (внутренний сделан из пергаментной бумаги), содержащих по 100,0 г препарата. До момента применения сохраняют в нераспечатанном виде в оригинальной упаковке. Взвесь бария сульфата делают с помощью смесителя для приготовления коктейлей (электромиксер).

При рентгенологическом исследовании бронхов применяют пропилиодон и йодолипол[®]. Последний используют также при рентгенографии матки и фаллопиевых труб. Указанные вещества вводят непосредственно в исследуемый орган.

Для рентгенологического исследования желчного пузыря и желчных ходов используют йодсодержащие соединения: билитраст[®] и адипиодон (билигност[®]). Первые два препарата назначают внутрь, а последний вводят в вену. Как правило, за 1-2 сут перед приемом билитраста больной получает легкую диету, лишенную жира. Все три указанных вещества в значительных количествах выделяются с желчью, благодаря чему на рентгенограмме могут быть обнаружены желчные протоки, а затем, по мере его заполнения, тень желчного пузыря.

Йодсодержащие соединения кардиотраст[®] и трийотраст[®] применяют при рентгенологическом исследовании почечных лоханок, мочеточников и мочевого пузыря. После внутривенного введения все три препарата быстро выделяются почками, заполняют почечные лоханки, мочеточники, мочевой пузырь и при рентгенографии дают контрастное изображение органов. Кроме внутривенных инъекций кардиотраст и трийотраст вводят непосредственно в мочеточник и почечную лоханку с помощью катетера.

Кардиотраст и трийотраст применяют также для рентгенологического исследования полостей сердца и крупных сосудов: препараты вводят в вену или при помощи специальных зондов в сердце (через вены или артерии).

При внутривенном применении йодсодержащих рентгеноконтрастных средств рекомендуют за 1-2 сут до исследования обязательно проводить испытание на чувствительность больного к йоду.

Для рентгенологического изучения ряда органов применяют также некоторые газы (кислород, CO₂, динитрогена оксид). Они слабее тканей поглощают рентгеновское излучение и при заполнении полостей создают просветление на рентгенограмме. Контур органа становятся хорошо заметными.

Из группы красителей в качестве диагностического средства используют индигокармин. После внутривенного введения препарат быстро выделяется почками, и по скорости его выделения судят о выделительной функции почек.

Для диагностических целей нередко применяют некоторые лекарственные средства. Так, для определения секреторной функции желудка используют гистамин, пентагастрин. С помощью них определяют секреторную способность и кислотообразующую функцию желудка. Для диагностики феохромоцитомы используют тропafen*, гистамин; для диагностики скрытой бронхиальной астмы - тровентол.

В настоящее время при подготовке к диагностическим исследованиям брюшной полости и в послеоперационном периоде используют симетикон (эспумизан*), который снижает поверхностное натяжение образующихся в кишечнике пузырьков газа, за счет чего затрудняется их образование и увеличивается разрушение.

Препараты

Список Б

Адипиодон (*Adipiodone*). Синоним: Билигност*.

Форма выпуска: 50% раствор метилглюкаминовой соли; ампулы по 10 мл; 20% раствор в тест-ампулах 2 мл. Ультравист* (*Ultravist*). Синоним: Йопромид.

Форма выпуска: ультравист-240^а во флаконах по 50 мл; ультра-вист-300^а во флаконах по 20, 50, 100 мл; ультравист-370^а во флаконах по 30, 50, 100 мл.

Йогексол (*Iohexol*).

Синоним: Омнипак*.

Форма выпуска: флаконы по 10, 15 мл (с содержанием йода 180 мг в 1 мл); флаконы 10, 20, 50 мл (240 мг в 1 мл); флаконы 10, 20, 50, 100 мл (300 мг в 1 мл); флаконы 20, 50, 100 мл (350 мг в 1 мл).

Бария сульфат для рентгеноскопии (*Barii sulfas pro roentgeno*).

Форма выпуска: порошок в упаковке по 100 мл.

Гадопентетовая кислота (*Gadopentetic acid*).

Синоним: Магневист*.

Форма выпуска: раствор для внутривенного введения (0,469 г в 1 мл) во флаконах по 15 и 20 мл. Урографин* (*Urografin*).

Форма выпуска: ампулы 20 мл 76 и 60% растворы для инъекций с содержанием йода 0,370 и 0,292 г.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ. ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА

Противоядия - группа лекарственных средств, применяемых при острых и хронических отравлениях с целью нейтрализации действия токсических веществ (ядов). Противоядия имеют различные механизмы действия, они эффективны при определенном пути введения, обладают малой избирательностью действия или, наоборот, высокой специфичностью, поэтому для успешного лечения отравившегося больного очень важно правильно идентифицировать яд и подобрать соответствующее противоядие с учетом клинической картины и быстроты развития симптомов. При различных отравлениях неотложная помощь больным включает необходимые мероприятия, направленные на достижение определенных целей.

• Ускорение выведения токсического вещества:

- при отравлении угарным газом следует перенести пострадавшего из загазованной атмосферы на свежий воздух, ускорить выведение токсического вещества из организма;

- при оказании первой медицинской помощи отравленному змеиным ядом необходимо: привести пострадавшего в горизонтальное положение и обеспечить ему полный покой; в первые

15 мин путем надавливания вокруг ранки отсасывают из нее яд, что позволяет удалить до 50% яда; последующая дезинфекция раны стерильной повязкой; обильное питье. Противопоказаны надрезы в области укуса, прижигания, наложение жгута и принятие алкоголя;

- при ужалении скорпионами место укуса обкалывают 1% раст-вором новокаина и накладывают жировую мазевую повязку;

- при укусах ядовитыми членистоногими (пчелами, осами, клещами) обязательно стараются удалить жало, далее прикладывают холодные содовые примочки. При укусах ядовитыми членистоногими очень часто развивается аллергическая реакция, так как в состав ядов входят низкомолекулярные белки и биологические амины (гистамин, серотонин). Во избежание развития аллергической реакции используют интенсивную индивидуальную антиаллергическую терапию.

• Активная детоксикация невсосавшегося или всосавшегося яда. При попадании яда внутрь организма, через ЖКТ, ускорить его выведение из ЖКТ промыванием большим количеством воды с добавлением окислителей (калия перманганат) или сорбентов (уголь активированный, энтеросорбент СКН, полифепан* и т.п.), а при необходимости, если пострадавший находится в сознании, вызвать рвоту. К лекарственным средствам, задерживающим всасывание токсического вещества или яда в кровь, относят рвотные препараты (апоморфин и ипекакуана*) и солевые слабительные (натрия сульфат). Необходимо помнить, что уголь активированный противопоказан при язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта и желудочных кровотечениях.

• Использование специфической антидотной терапии. Назначение налоксона, налтрексона при отравлении морфином, героином, опиумом и другими опиоидами или протами-на сульфата при передозировке гепарина. К специфическим антидотам, инактивирующим, нейтрализующим и связывающим яд в крови, относят комплексообразующие соединения, препараты, содержащие тиоловые группы и фармакологические антагонисты. Комплексообразующие соединения: ЭДТА динатрий^р (трилон Б^р), тетацин-кальций*, деферок-самин (десферал*), пеницилламин (купренил*). Препараты, содержащие тиоловые группы и другие серосодержащие соеди-

нения: унитиол*, натрия тиосульфат. Противопоказания к применению унитиола*: тяжелые заболевания печени, гипертоническая болезнь; для ЭДТА: гемофилия, пониженная свертываемость крови, заболевания почек и печени, гипокальциемия; для пенициллина: повышенная чувствительность к пенициллину, лейкопения, тромбоцитопения, бронхиальная астма, почечная недостаточность, беременность; для тетац-на-кальция*: нарушения функции печени и почек. В основу лечения отравлений специфическими антидотами положен антагонистический принцип взаимодействия лекарственных веществ. Однако необходимо помнить, что специфические фармакологические антагонисты эффективны только в первые часы отравлений (табл. 36.1).

36.1. РЕАНИМАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Основными лекарственными средствами, восстанавливающими жизненно важные функции, являются дыхательные и сердечно-сосудистые analeптики: бемебрид, никетамид (кордиамин*), сульфокамфокаин*.

При тяжелых интоксикациях, непроходимости пищевода и подобных тяжелых состояниях, а также после операций на желудке и кишечнике возникает необходимость парентерального питания организма (минуя ЖКТ) лекарственными препаратами, содержащими набор незаменимых аминокислот, витаминов, жировые эмульсии, а также средств энергетического обеспечения и веществ, обеспечивающих организм легкоусвояемым ценным питательным материалом (белками, жирами и углеводами.) Для лучшего усвоения все препараты вводят внутривенно медленно, капельно (инс-тилляционно). К плазмозамещающим и дезинтоксикационным средствам относят реологические, гемодинамические (противошоковые) препараты на основе декстрана (полиглюкин*, реопо-лиглюкин*); препараты на основе желатина, альбумина (желати-ноль*, лактопротеин*); дезинтоксикационные препараты на основе поливидона (гемодез*, энтеродез*) и регулирующие водно-электролитное равновесие солевые растворы (раствор натрия хлорида изотонический, раствор Рингера*, трисоль*, дисоль*, лактосоль* и др.). Для парентерального питания применяют лекарственные

Таблица 36.1. Меры помощи при передозировке или отравлении лекарственными препаратами

П/п	Лекарственная группа (препарат)	Клиническая картина	Меры помощи
1	Антихолинергические (атропин, препараты красавки)	Сухость кожи и слизистых оболочек, расширение зрачков, покраснение кожи, гипертермия, тахикардия, дыхательная недостаточность, беспокойство, кома, судороги	Рвотные средства или активированный уголь. Вентиляция легких. Специфические антидоты: ацеклидин, неостигмина метилсульфат. Физостигмин - антидот антихолинергических средств только в крайних случаях, так как способствует развитию судорог в 15% случаев
2	Адреноблокаторы: (пропранолол, атено- лол и др.)	Артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии, судорожные припадки	Специфических антидотов нет. Промывание желудка. Глюкагон 3-5 мг внутривенно, струйно; для снятия беспокойства диазепам
3	Антидепрессанты (амитриптилин, имитриптилин и др).	Признаки поражения ЦНС: сонливость, ступор, кома, психомоторное возбуждение, ригидность мышц, судороги; сердечно-сосудистые: тахикардия, аритмии, атриовентрикулярная блокада, застойная сердечная недостаточность; возможны угнетение дыхания, обильное потоотделение, рвота	Специфических антидотов нет. Промывание желудка, активированный уголь, мониторинг жизненно важных функций и ЭКГ. Вводят физостигмина салицилат или прозерин\ Для снятия центральных симптомов диазепам
4	Антикоагулянты: прямые (гепарин натрия) и непрямые (неодику-марин, аценокумарол и др).	Однократный прием не представляет опасности; многократное введение высоких доз вызывает нарушение свертывания крови, проявляющееся кровотечениями носовыми, маточными, желудочными, кишечными, гематурией,	Специфический антидот протамин сульфат 1% в 5 мл (для прямых антикоагулянтов). При передозировке непрямых антикоагулянтов - витамин К*, пока не нормализуется протромбиновое время. В тяжелых случаях - переливание свежей крови

		а также кровоизлияниями в кожу, мышцы, склеры	
П/п	Лекарственная группа (препарат)	Клиническая картина	Меры помощи
5	Барбитураты (фенобарбитал, тиопентал натрия, этаминал натрий и др.)	Головная боль, спутанность сознания, делирий, исчезновение роговичного рефлекса, дыхательная недостаточность, кома	Специфических антидотов нет. Промывание желудка, рвотные средства или активированный уголь, вентиляция легких, коррекция обезвоживания. Инфузионная терапия в сочетании с ощелачиванием крови (для усиления экскреции). Никетамид 2-3 мл подкожно
6	Бензодиазепины (нитразепам, хлордиазепоксид, диазепам, клоназепам)	Седативный эффект вплоть до комы, особенно при сочетании с алкоголем	Рвотные средства, промывание желудка. Специфический антидот флумазенил. Предупреждение суицида, симптоматическая терапия
7	Наркотические анальгетики (морфин, три- меперидин, опиаты, героин, кодеин)	Коматозное состояние с характерным сужением зрачков и ослаблением их реакции на свет, сонливость, поверхностное дыхание, гипертонус мышц, иногда судороги, цианоз слизистых оболочек, угнетение дыхания	Промывание желудка независимо от пути введения наркотика. Активированный уголь, солевые слабительные. Рвотные средства противопоказаны. Инфузионная терапия с ощелачиванием крови. Введение специфического антидота налоксона 5 мкг/кг внутривенно (при необходимости дозу повторяют 10-20 раз). Искусственное дыхание. Мониторинг жизненно важных функций
8	Нейролептики (хлорпромазин, левомепромазин, трифлуопера-зин и др.)	Экстрапирамидные симптомы, сухость во рту, сонливость, гипотермия, коматозное состояние, угнетение дыхания. Лейкопения, желтуха, кожные высыпания	Специфических антидотов нет. Рвотные средства, активированный уголь, промывание желудка. Диазепам при судорогах. Диализ неэффективен. Эпинефрин противопоказан
П/п	Лекарственная группа (препарат)	Клиническая картина	Меры помощи
9	Нитраты и нитриты (нитроглицерин, нитросорбид*, натрия нитрит и др.)	Метгемоглобинемия, цианоз, гипоксия, расстройства ЖКТ, рвота, резкая слабость, головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, дыхательная недостаточность, кома, сужение зрачков, без реакции на свет, слюнотечение	Специфических антидотов нет. Рвотные средства, обильное промывание желудка, введение per os 150 мл вазелинового масла. Обеспечение адекватной вентиляции легких, O ₂ , кислородно-терапия. Метиленовый синий* 1% раствор 1- 2 мг/кг внутривенно, медленно с 5% раствором декстрозы. В тяжелых случаях - инфузионная терапия или переливание цельной крови
10	Сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин, строфантин, коргликон* и др.)	Диспепсические расстройства: рвота, тошнота, анорексия, боли в животе, понос. Нарушение деятельности ЦНС (головная боль, беспокойство, бессонница, депрессивные явления). Брадикардия, аритмия, фибрилляция желудочков, артериальная гипотензия, гипокалиемия	Промывание желудка с активированным углем (20-30 г на 1 л воды). Рвотные средства. Калия хлорид 0,5% раствор 500 мл внутривенно, унитиол* внутримышечно или тетацинкальций* внутривенно, капельно пропранолол 1 мг/мин внутривенно. Специфическими антидотами являются фенитоин или лидокаин, антагонисты ионов кальция
11	Холинергические и ингибиторы холинэстеразы (неостигмина метилсульфат, пилокарпин, физостигмин)	Головокружение, слабость, рвота, спастические боли в животе, сужение зрачков, слюнотечение, бронхорея, цианоз, коллапс	Промывание желудка 0,1% раствором перманганата калия. Солевое слабительное, активированный уголь. Специфическими антидотами служат атропин подкожно или внутривенно 0,1% раствор 2-3 мл и реактиваторы холинэстеразы: аллоксим, дипириксим*

препараты, содержащие белки (гидролизин, инфузамин, гидро-лизат казеина, полиамин, аминостерил, интерфузин), жировые эмульсии (липофундин) и средства энергетического обеспечения (растворы глюкозы). Лекарственные средства более подробно описаны в разделах «Аналептики» и «Средства для парентерального питания».

36.2. ДЕТОКСИКАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОЧИСТКИ КРОВИ

Использование инструментальных методов высокоэффективной очистки крови основано на прохождении крови через:

- аппарат «искусственная почка», контактируя с полупроницаемой мембраной, по другую сторону которой находится диализирующий раствор. Очищенная кровь с помощью артерио-венозного шунта возвращается в организм - гемодиализ;
- специальную колонку (детоксикатор) с активированным углем или другим сорбентом - гемосорбция. С помощью специального насоса кровь прокачивается через колонки, очищенную от токсического вещества ее возвращают в организм больного;
- плазмаферез. Обычно удаляют 1,5 л плазмы крови больного, заменяя ее солевыми растворами. Взятую у больного кровь обрабатывают через специальный сепаратор или центрифугу, а очищенную плазму возвращают больному;
- поверхность брюшины, являющуюся полупроницаемой мембраной. Токсические вещества депонируются в жировых тканях или связываются прочно с белками плазмы, а затем выводятся диализирующей жидкостью с помощью катетеров - перитонеальный диализ;
- форсированный диурез, который основан на прохождении крови через почки и включает три этапа: водную нагрузку, внутривенное введение осмотических диуретиков или салу-ретиков и заместительную инфузию растворов электролитов. Основным условием является поддержание постоянной щелочной реакции мочи (рН более 8,0). Метод не применяют при осложнении сердечно-сосудистой системы и нарушении функции почек.

Эффективность неотложных мероприятий при отравлениях зависит от правильности постановки диагноза (необходимо обязательно определить вещество отравления или токсический агент и время его действия), а также своевременно оказать пострадавшему эффективную медицинскую помощь на современном уровне. В противном случае проводимая антидототерапия будет неэффективной, что может привести к серьезным осложнениям, а в некоторых случаях и к летальному исходу.

Препараты

Список Б

Унитиол* (*Unithiolum*).

Форма выпуска: 5% раствор в ампулах по 5 мл. Динатриевая соль этилендиамин-тетрауксусной кислоты* (*Dinatrii aethylendiamintetraacetat*).

Синонимы: Трилон Б^р, ЭДТА динатрий^р.

Форма выпуска: 5% раствор в ампулах по 5 или 10 мл.

Пеницилламин (*Penicillaminum*).

Синонимы: Купренил*.

Форма выпуска: капсулы по 0,15 г; таблетки по 0,25 г.

Безрецептурный отпуск

Уголь активированный (*Carbo activatus*). Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Полифепан (*Poliphepanum*).

Форма выпуска: 50% гранулы; 40% паста. Перед употреблением необходимо размешать в стакане воды.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ

БАД - концентрированная форма незаменимых факторов питания.

Термин «биологически активная добавка» (БАД) был введен в 1934 г. Первый подобный препарат был изготовлен Карлом Рейнборном. С 1970-х годов прошлого столетия БАДы активно применяют в Европе и Америке. В России их используют чуть более пятнадцати лет. В настоящее время на территории Российской Федерации в обороте находится более 6000 БАД к пище, являющихся источником пищевых и биологически активных компонентов, витаминов и микронутриентов. В связи с длительностью и сложностью прохождения процедур регистрации лекарственных средств многие лекарства регистрируют как БАД к пище. За последний год в РФ было зарегистрировано 1600 новых отечественных БАДов. Многие лекарственные средства, у которых закончился срок регистрации, были перерегистрированы как биологически активные добавки, и, наоборот, некоторые БАДы, у которых доказана клиническая эффективность, в дальнейшем регистрируют как лекарство. Увеличению темпа продаж таких препаратов способствует сравнительная легкость регистрации и выхода на фармацевтический рынок, сверхвысокая рекламная активность производителей и усиление лояльности населения к тому или иному виду продукции. Достаточно вспомнить известные биологически активные добавки к пище Акулий хрящ, Кофермент Q₁₀, Кошачий коготь, Алфавит, Антишлак, Жуйдэмэн, Лизивит-С, Инолтра, Омега-3, Черника форте, Виардо, Спирулина, Капилар и многие другие.

БАДы по природе могут быть продуктами растительного, животного, минерального, микробного происхождения или иметь комбинированный состав. Иногда БАДы условно делят на нутрицевтики и парафармацевтики, что носит искусственный характер. Большинство разработанных БАД имеют поликомпонентный состав и содержат биологически активные вещества, относящиеся к обеим группам: и нутрицевтикам, и парафармацевтикам. БАДы содержат аминокислоты, белки или их комплексы, полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды, сиропы, мед и другие углеводы, полисахариды, витамины и микроэлементы, природные минералы, пищевые растения и фитопрепараты, продукты из мясомолочного сырья. БАДы нередко производят на основе микроорганизмов, дрожжей, водорослей и морепродуктов. Некоторые препараты получают из отдельных органов и тканей животных: Цыгапан, Тирамин, Рыбий жир, Сирепар и др.

Биологически активные добавки к пище подразделяют в зависимости от состава действующих веществ на 17 групп:

- влияющие на функции ЦНС (тонизирующие и успокаивающие);
- влияющие на мозговое и периферическое кровообращение (улучшающие обмен веществ и нормализующие капиллярное кровообращение);
- источники витаминов, витаминно-минеральных комплексов и содержащие витаминopodobные вещества, улучшающие процессы тканевого обмена;
- клеточные биорегуляторы;
- источники минеральных веществ;
- для поддержания и коррекции функции иммунной системы;
- антиоксиданты и влияющие на энергетический обмен;
- влияющие на функцию сердечно-сосудистой системы;

- на функцию органов дыхания;
- влияющие на гуморальные факторы регуляции обмена веществ;
- на функцию органов пищеварения;
- поддерживающие функции органов мочеполовой системы;
- влияющие на функции органа зрения;
- контролирующие массу тела;
- поддерживающие функцию опорно-двигательного аппарата;
- влияющие на лактацию;
- способствующие выведению из организма чужеродных и токсичных веществ.

БАДы содержат вытяжки из лекарственного растительного сырья, эликсиры, бальзамы лекарственных трав, витамины, минералы и пищевые волокна. Дозы активных компонентов в ЛС, как правило, ниже терапевтических, но их соотношение и состав в разных препаратах варьирует в зависимости от целей применения. Многие БАДы содержат вещества адаптогенного и тонизирующего действия, которые стимулируют защитные силы организма, повышают общую устойчивость и жизненный тонус, физическую и умственную работоспособность, уменьшают отрицательное воздействие окружающей среды и устраняют негативные последствия воздействия стрессовых ситуаций. Среди огромного ассортимента препаратов можно выделить капсулы Активный день, Лайф формула, Цыгапан; таблетки Биоритм, Антистресс, Леди-с формула, Стресс минус; драже Элеутерококк, Левзея, Стимул Фит; сиропы Родиолы розовой, Панты на меду; бальзамы Медвежья сила, Алтайский букет и многие другие. В их состав добавляют вытяжки из различных растений (аралии, женьшеня, заманихи, левзеи саф-лоровидной, лимонника китайского, родиолы розовой, элеутерококка колючего), обладающих тонизирующими и адаптогенными свойствами, повышающие умственную и физическую работоспособность, неспецифическую устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Такими же свойствами обладает порошок из молодых рогов (панты) северного, пятнистого или крупного сибирского оленя (марала).

В настоящее время существует класс природных биологически активных добавок к пище под общим названием цитамины. Цитамины представляют большую группу сбалансированных природных нуклеопротеиновых комплексов органотропного действия. В настоящее время получено 17 препаратов из различных органов и тканей животных: церебрамин (биорегулятор мозга), вазаламин (сосудов), корамин (сердца), гепатамин (печени), тиму-самин (иммунной системы), панкреамин (поджелудочной железы), хондрамин (хрящевой ткани), эпифамин (эндокринной системы), овариамин (яичников), офталамин (органов зрения), супренамин (надпочечников), тесталамин (семенников), бронхоламин (органов дыхания), ренисамин (почек), тирамин (щитовидной железы), вентрамин (слизистой оболочки желудка) и др. Цитамины назначают для ускорения реабилитации больных после перенесенных тяжелых заболеваний, для предупреждения патологических состояний и осложнений, для поддержания функций основных систем организма у лиц пожилого и старческого возраста, при различных стрессовых и преморбидных состояниях, для повышения сопротивляемости организма при воздействии неблагоприятных факторов (экологических, климатических и профессиональных и др). Они оказывают физиологическое воздействие на тот или иной орган, из которого они были получены, так как основной механизм их биологического действия заключен в коррекции клеточного обмена в поврежденных тканях, что способствует оптимальному функционированию и полноценному питанию данного органа. Цитамины в биологически связанной форме содержат

физиологические концентрации минеральных веществ, микроэлементов и витаминов, поэтому особенно эффективны при повышенной физической нагрузке, при неполноценном, скудном или некачественном питании. В их составе имеются белки, нуклеиновые кислоты, жиры, но практически нет углеводов, что особенно ценно для больных диабетом и ожирением. Хорошее терапевтическое воздействие наблюдают при применении комплекса из 5 витаминов 2-3 раза в год с интервалом 3- 6 мес.

В составе БАД широко используются морские водоросли: спирулина, ламинария, аскофиллум, хлорелла и фукус пузырчатый, содержащие большое количество белка, витаминов, макро- и микроэлементов. Такие вещества содержат препараты Цеоллам, Гуммивит, Литовит-М, Зостерин-Ультра, Жидкий хлорофилл, Очищение от шлаков и токсинов, Диет формула, Фукус, Фукус Маримикс. Они стимулируют иммунитет, обмен веществ, ускоряют выведение радионуклидов и других токсичных веществ из организма.

О БАДах, содержащих продукты микробного происхождения (бифидобактерии, энтеробактерии и лактобациллы), написано в разделе «Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника». На основе галобактерии, обитающей в экстремально соленых водах и в Мертвом море, была создана биологически активная добавка Баксин. Баксин - мощный иммуномодулятор, активный химио- и радиопротектор; он обладает противовоспалительным действием и нормализует функции органов и тканей.

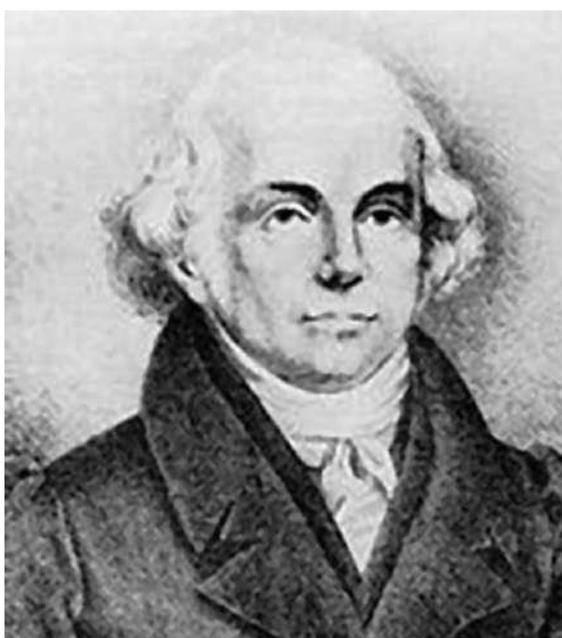
ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гомеопатия - концепция лечения по принципу «подобное подобным», в противоположность принципу аллопатии.

Название термина «гомеопатия» происходит от греч. *homoios* - подобный, *pathos* - болезнь. Принцип излечения подобного подобным, лежащий в основе гомеопатии, известен врачам еще во времена Гиппократы, обнаружен в текстах Клавдия Галена. Как и другие направления медицины, гомеопатия связана по происхождению с работами средневекового врача Парацельса. Автором термина «гомеопатия» и основоположником метода считают немецкого врача Христиана Фридриха Самюэля Ганемана (1755-1843).

В 1810 г. С. Ганеман опубликовал свой главный труд «Органон врачебного искусства», в котором изложил основные принципы гомеопатии. Первый принцип состоял в том, что для лечения больного применяют индивидуально подобранное лекарство, вызывающее в человеческом организме те же симптомы, что и болезнь. Второй основной принцип - применение лекарственных веществ в малых дозах (высоких разведениях). Третий принцип - потенцирования или динамизации. При изготовлении гомеопатических препаратов сочетают серийные разведения и энергичные встряхивания или длительное растирание. Четвертый принцип - испытание препаратов в нетоксичных дозах на здоровых людях.

Гомеопатические препараты подразделяют на две группы. К первой относят препараты, в которых действующее вещество находится в сверхнизких дозах (материальной концентрации). Во вторую группу входят лекарства высоких разведений, в них отсутствует исходное действующее вещество, а лечебное воздействие проявляется за счет энергоструктурного кода. Код энергоструктуры лекарственного вещества сохраняет свою значимость при любых разведениях, даже самых высоких, а носителем кода является вещество растворителя. В потенцированном растворе сохраняется «память» об исходном веществе в виде структурных изменений растворителя. Гомеопатическое лекарственное средство является носителем информации о действии вещества.



Самюэль Ганеман (1755-1843)

В XIX в. учеником Ганемана Константином Герингом были сформулированы гомеопатические законы исцеления, предполагающие существование уровней болезни. Согласно законам, явного и длительного излечения можно ожидать тогда, когда симптомы изменяются: с более глубоких, жизненно важных уровней организма к менее важным, поверхностным уровням; от верхних частей человеческого тела к нижним; исчезновение симптомов происходит в порядке, обратном их возникновению. Излечение в гомеопатии рассматривают как выведение болезни с донных ее уровней на поверхностный, психический уровень считают одним из самых глубоких. Болезнь рассматривают часто как результат индивидуального развития больного (в частности, тяжелые заболевания, при которых применяют гомеопатию, например шизофрения и рак). Гомеопатические препараты, назначаемые врачом, различаются в зависимости не от заболевания, а от личности больного. Препараты назначают в соответствии с индивидуальными конституционными особенностями и психическими характеристиками данного пациента. Наблюдение за изменением состояния здоровья проводят от появления симптомов до их полного исчезновения. В отличие от аллопатического лечения, в гомеопатии лекарственное обострение или короткое ухудшение самочувствия считают признаком правильно выбранного лечения с тенденцией уменьшаться, а в дальнейшем полностью исчезать. Воздействуя на процессы саморегуляции с помощью гомеопатических препаратов, подобранных строго индивидуально и с учетом реакции больного, метод позволяет постепенно нормализовать функции органов и систем.

38.1. ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ И КОНЦЕНТРАЦИИ

Разведения 1 к 10 именуют десятичными, обозначают римской цифрой X или буквой D ($1X=1D=1/10$, $3X=3D=1/1000$, $6X=6D=1/1\ 000\ 000$). Точно так же разведения 1 к 100 («сотенные») обозначают римской цифрой C ($1C=1/100$, $3C=1/1\ 000\ 000$ и т.д.). Также существуют LM-разведения, их готовят из разведения 3C (которое принимают за единицу) к 50 000, обозначают римскими цифрами LM ($1LM=1/50\ 000$, $2LM=1/500\ 000\ 000$ и т.д.). Большинство препаратов в настоящее время представлены разведениями от 3X до 30X, но встречаются и большие разведения. Разведение 1 моля «чистого» препарата до концентрации $1 \div 6,022 \times 10^{23}$ (по классификации гомеопатов 11,89C, 23,78D или 23,78X - округления степеней до сотых долей) будет содержать только одну молекулу исходного вещества. Таким образом, вероятность того, что 1 моль разведения 13C содержит хотя бы одну молекулу исходного вещества, равна 1%, для 14C - 0,01% и т.д. Практически можно считать, что разведения с «гомеопатическим индексом» 12C и выше не могут оказывать никакого физического влияния, но некоторые гомеопаты считают, что действие препарата при высоких разведениях даже усиливается, объясняя, что вода обладает памятью в виде неизвестных физике полей, осуществляющих передачу биологической информации.

38.2. ГОМОТОКСИКОЛОГИЯ

Во всех биологических организмах, представляющих замкнутую саморегулирующуюся систему, находящуюся в неустойчивом равновесии, действует закон Арндта-Шульца. Согласно закону, достаточно небольшого раздражения на организм для того, чтобы на основе каскадных реакций получить максимальный ответ на раздражение. Сильные и частые раздражения могут блокировать нервно-мышечную реакцию и иммунный ответ организма. Заболевание, возникшее как целесообразная защитная реакция организма на контакт с эндогенными и экзогенными токсинами, можно предотвратить или преодолеть путем целенаправленной стимуляции организма и выведения из него токсинов, вызвавших заболевание. К такому заключению в 1952 г. пришел немецкий врач Ханс-Хайерих Реккеверг (1905-1985), опираясь на принципы гомеопатии, он создал учение о гомотоксикологии, явившейся комплексным воззрением и синтезом достижений медицинской науки. В организм поступают токсины, которые были названы

Реккевегом гомотоксинами. Организм пытается их вывести, реагируя на них, а если ему не удастся, то он накапливает их в себе. В результате возникает импрегнация, потом - дегенерация органов, затем может последовать смерть пациента.



Ханс-Хайерих Реккевер (1905-1985)

В антигомотоксической терапии выделяют две основные цели: во-первых, предотвратить дальнейшее поступление гомотоксинов в организм, во-вторых, устранить интоксикацию. Терапия биологическими антигомотоксическими препаратами представляет стимулирующую терапию, основанную на незначительном возбуждении защитных систем организма. При данной терапии в организм поступают токсины, схожие с теми, которые вызвали заболевание. Однако токсины, поставляемые в высокой потенции, не вызывают дополнительной токсической перегрузки организма.

Все антигомотоксические препараты составлены согласно определенным требованиям. Входящие в них компоненты способствуют обеспечению эффективной комплексной терапии. Иначе говоря, действие каждого препарата осуществляется на различных уровнях и в разных направлениях, что является неотъемлемым условием успешной терапии заболеваний. В состав комплексных препаратов входят:

- реакционные средства, предназначенные для непосредственной стимуляции иммунной системы и усиления действия других компонентов (например, *Gelsemium*, *Apis*, *Belladonna* и т.п.);
- органотропные компоненты, активирующие деятельность отдельных органов (*Lycopodium* активизирует печень, *Palladium* - функции яичников);
- суис-органные препараты, действующие непосредственно на гомологичный орган и активирующие его функции (*Cartilago suis*, *Hepar suis*, *Cor suis* и т.п.);
- нозоды, препараты назначают в случаях, когда предполагают наличие латентного заболевания, явившегося причиной возникновения конкретных симптомов или синдромов. Их назначают при состояниях после перенесенных заболеваний. При помощи них активируется латентно протекающее заболевание, чтобы перевести его из клеточной в реактивную фазу (при заболеваниях ревматического происхождения применяют *Streptococcus-Nosode*);

- катализаторы, назначаемые при нарушениях клеточных функций (*Ubichinon compositum*, *Coenzyme compositum*, *Anthrachinon*);

- потенцированные аллопатические препараты. Аллопатические препараты могут вызывать блокаду реакций

организма. Для достижения терапевтического эффекта необходимо ввести в организм этот же потенцированный аллопатический препарат, вызывая тем самым обратный эффект. К потенцированным аллопатическим препаратам относят, например, кортизон, различные антибактериальные препараты.

Все антигомотоксические препараты могут содержать компоненты из вышеперечисленных групп, которые подбирают в соответствии с показаниями к применению. Например, в препарате *Zeel* содержатся суис-органные компоненты, реакционные и орга-нотропные средства, а также катализаторы.

Основные закономерности развития заболеваний Реккевег объединил в таблице гомотоксикоза. В таблице шесть фаз: первые три являются гуморальными, оставшиеся три - клеточные. Для большей наглядности при объяснении содержания таблицы шести фаз воспользуемся конкретными предложениями по терапии заболеваний печени, кишечника и желчного пузыря в зависимости от фазы болезни по Реккевегу.

Фаза экскреции отличается выведением гомотоксинов возможными естественными (физиологическими) путями из организма. При данной фазе функционируют механизмы дезинтоксикации организма. Нельзя назначать терапию, блокирующую дренажные процессы. При рвоте или диарее необходимо восполнение жидкости и электролитов. Кроме того, нужно предотвратить дальнейшее поступление гомотоксинов в организм. Для активации дренажных процессов назначают антигомотоксические комплексные препараты *Chelidonium-Homaccord*, *Lymphomyosot*, *Diarrheel*, *Nux vomica-Homaccord*, *Vomitusheel*.

Реактивная фаза отличается патологически сильными процессами выведения гомотоксинов в сочетании с лихорадкой, воспалениями, болями, а также иммунными процессами в организме. Целью терапии в данной фазе должна быть активация дезинтоксикационных механизмов. Высокая температура не должна подавляться аллопатическими жаропонижающими препаратами, которые могут вызвать прогрессивную викариацию. В данной фазе рекомендуют назначать *Traumeel S*, *Galium-Heel*, *Hepar compositum*, *Phosphor-Homaccord*, *Engystol* (при вирусных инфекциях) и *Echinacea compositum* (при бактериальных инфекциях).

Фаза депонирования. Привлекательность использования антигомотоксических препаратов заключена в том, что они изготовлены по гомеопатической технологии, выпускаются в традиционных лекарственных формах (таблетки, мази, растворы для инъекций, свечи) для стандартных путей введения препаратов в организм. Терапию биологическими антигомотоксическими препаратами можно применять наряду с обычными методами лечения. При этом можно придерживаться традиционных методов диагностики заболеваний. Терапия биологическими антигомотоксическими препаратами практически не вызывает побочных эффектов и потому безопасна для пациентов. В Государственный реестр включены монокомпонентные и комплексные гомеопатические препараты, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации. ования характеризуется доброкачественными отложениями гомотоксинов в соединительной ткани, проявляющимся в виде возникновения избыточного веса, в результате чего могут возникать вторичные заболевания. Необходимо активизировать функции обмена веществ в клетках, чтобы организм постепенно вывел депонированные гомотоксины. Рекомендуют назначать препараты *Hepar compositum*, *Coenzym compositum*,

Ubichinon compositum, катализаторы цикла лимонной кислоты и специфические органопрепараты.

Фаза импрегнации является скрытой фазой. Гомотоксины проникают во внутриклеточное пространство, поражают клеточные структуры (прежде всего митохондрии) и нарушают функции клеточной мембраны. Необходимо более интенсивно проводить парентеральную терапию вышеперечисленными препаратами; дополнительно показаны *Glyoxal compositum* и *Lycopodium-Injeel*.

Фаза дегенерации характеризуется разрушением внутриклеточных структур вследствие воздействия гомотоксинов, что приводит к образованию продуктов дегенерации. Полное восстановление функций органов более не является возможным при помощи антигомотоксической терапии. Лечение направлено на поддержку клеточной деятельности. При данной фазе показаны специфические органопрепараты, *Ammonium benzoicum-Injeel*, *Solidago compositum*, *Veratrum-Homaccord*.

Фазу новообразований рассматривают как биологически целесообразную попытку организма поддержать существование путем накопления гомотоксинов в опухолях (принцип конденсации). Антигомотоксическую терапию назначают как вспомогательную, и тем не менее биологическая терапия может значительно улучшить самочувствие больных. При данной фазе назначают препараты *Ubichinon compositum*, *Coenzyme compositum*, *Viscum compositum*, *Echinacea compositum*, *Pulsatilla compositum*, *cAMP D12*, *Thyreoidea compositum*, *Colchicum compositum*, *Thymus suis*.

Привлекательность использования антигомотоксических препаратов заключена в том, что они изготовлены по гомеопатической технологии, выпускаются в традиционных лекарственных формах (таблетки, мази, растворы для инъекций, свечи) для стандартных путей введения препаратов в организм. Терапию биологическими антигомотоксическими препаратами можно применять наряду с обычными методами лечения. При этом можно придерживаться традиционных методов диагностики заболеваний. Терапия биологическими антигомотоксическими препаратами практически не вызывает побочных эффектов и потому безопасна для пациентов. В Государственный реестр включены монокомпонентные и комплексные гомеопатические препараты, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации.